

AUTOSOMAL DOMINANTER TYP
DER HYPERTRIGLYCERIDÄMIE
UND DIABETES MELLITUS

Georgios Papakonstantinou

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0087

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand Professor Dr. med. N. Zöllner

**AUTOSOMAL DOMINANTER TYP DER HYPERTRIGLYCERIDÄMIE
UND DIABETES MELLITUS**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georgios Papakonstantinou

aus

Athen

Jahr

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Keller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.1988

Gedruckt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstr. 15, Tel. 288663

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINFÜHRUNG	4-13
MATERIAL UND METHODIK	14-19
ERGEBNISSE	20-31
DISKUSSION	32-40
ZUSAMMENFASSUNG	41-42
ANHANG	
a. Stammbäume	43-51
b. Datenbogen	52
LITERATUR	53-57

EINFÜHRUNG

Die Arteriosklerose ist in den westlichen Industrieländern nicht nur eine häufige Ursache für Erkrankung, sondern auch eine häufige Todesursache. Diese Tatsache hat die Arterioskleroseforschung in den letzten Jahrzehnten sehr stimuliert. Bis jetzt ist die Pathogenese der Arteriosklerose trotz zahlreicher morphologischer, biochemischer und epidemiologischer Untersuchungen nicht eindeutig geklärt. Störungen des Fettstoffwechsels und der Diabetes mellitus werden als wesentliche Risikofaktoren für das vorzeitige Vorkommen der Arteriosklerose angesehen. Da beide Stoffwechselstörungen häufig sind und häufig zusammen auftreten, ist ihre Bedeutung für die Entstehung der Arteriosklerose noch größer. Der Erforschung der Ätiologie und der Pathogenese beider Stoffwechselstörungen und der wechselseitigen Beziehungen zwischen ihnen wurden viele Publikationen gewidmet. Trotz großer Fortschritte blieben viele Fragen unbeantwortet.

Eine vermehrte Konzentration der Lipide (des Cholesterins und / oder der Triglyceride) im Serum, die man als Hyperlipidämie bezeichnet, stellt nicht die Vermehrung einer einheitlichen, chemisch definierten Stoffklasse dar. Die Lipide sind in organischen Lösungsmitteln gut, in wäßrigen Medien dagegen schlecht oder überhaupt nicht löslich. Ihre Löslichkeit im Blut beruht darauf, daß die Lipide an Transportproteine (Apolipoproteine) gebunden sind. Diese Erscheinungsform der Lipide im Blut (Lipoproteine) ist nicht nur für die Transportfunktion wichtig, sondern auch für den Metabolismus der Lipide und für die Entstehung der Arteriosklerose. Auf der Vermehrung einer oder zweier Lipoproteine im Serum (Hyperlipoproteinämie) beruht die Hyperlipidämie. Die Lipoproteine können mittels der Lipoprotein-Elektrophorese oder mittels der Trennung nach ihrer Dichte in der Ultrazentrifuge in folgende fünf Fraktionen aufgetrennt werden.

1. Chylomikronen sind große triglyceridreiche (85-95%) Partikel, die wenig Cholesterin (2-4%), Phospholipide (4-6%) und Apolipoproteine (1-2%, hauptsächlich A, B und C) enthalten. Aufgrund ihrer niedrigen

Dichte flotieren die Chylomikronen in der Ultrazentrifuge. In der Lipoprotein-Elektrophorese bleiben sie wegen ihrer geringen elektrischen Oberflächenladung am Start.

2. Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL = very low density lipoproteins) sind auch triglyceridreiche (45-65%) Lipoproteine. Zusätzlich enthalten sie Cholesterin (19-29%), Phospholipide (15-22%) und Apolipoproteine (6-10%, hauptsächlich B, C und E). In der Ultrazentrifuge flotieren sie ebenfalls (Dichte unter 1,006 g/ml) und in der Lipoprotein-Elektrophorese wandern sie in der Prä- β -Position (Prä- β -Lipoproteine).
3. Lipoproteine niedriger Dichte (LDL = low density lipoproteins) sind cholesterinreiche (50-58%) Lipoproteine einer Dichte von 1,019 g/ml bis 1,063 g/ml mit einer elektrophoretischen Mobilität wie β -Globuline (β -Lipoproteine). Zusätzlich enthalten sie Triglyceride (3-9%), Phospholipide (16-25%) und Apolipoproteine (18-22%, hauptsächlich B).
4. Lipoproteine hoher Dichte (HDL = high density lipoproteins) sind Lipoproteine höherer Dichte (1,063 bis 1,21 g/ml) mit einer elektrophoretischen Mobilität wie α -Globuline (α -Lipoproteine). Sie enthalten Cholesterin (18-25%), Triglyceride (2-7%), Phospholipide (26-32%) und Apolipoproteine (45-55%, hauptsächlich A).
5. Lipoproteine intermediärer Dichte (IDL = intermediate density lipoproteins) sind Lipoproteine einer Dichte von 1,006 g/ml bis 1,019 g/ml mit einer elektrophoretischen Mobilität zwischen der Prä- β -Position und der β -Position (broad- β -Lipoproteine). Sie enthalten hauptsächlich Cholesterin (36%), Triglyceride (19%), Phospholipide (24%) und Apolipoproteine (20%, hauptsächlich B, C und nicht funktionsfähiges Apolipoprotein E).

Die Hyperlipoproteinämien wurden aufgrund der unterschiedlichen Lipoproteinmuster von *Fredrickson* und *Lees* klassifiziert. Die Typeneinteilung nach *Fredrickson* und *Lees* beschreibt nur einen Phänotypus, der keine nosologische Einheit repräsentiert. Man unterscheidet fünf verschiedene Typen.

1. Typ I. Das Auftreten von Chylomikronen im Serum (normalerweise nach zwölfstündiger Nahrungskarenz nicht nachweisbar) kennzeichnet eine Hyperlipoproteinämie Typ I.

2. Typ II. Es unterscheiden sich zwei Subtypen, Typ IIa und Typ IIb. Bei einer Hyperlipoproteinämie Typ IIa sind die LDL-Lipoproteine vermehrt und beim Typ IIb die LDL- und die VLDL-Lipoproteine.
3. Typ III. Der Nachweis von IDL-Lipoproteinen, die normalerweise im Serum nicht vorhanden sind, kennzeichnet eine Hyperlipoproteinämie Typ III.
4. Typ IV. Bei einer Hyperlipoproteinämie Typ IV liegt eine Vermehrung der VLDL-Lipoproteine vor.
5. Typ V. Die Vermehrung der VLDL-Lipoproteine und der Nachweis von Chylomikronen kennzeichnen eine Hyperlipoproteinämie Typ V.

Eine Vermehrung der Triglyceridkonzentration (Hypertriglyceridämie) im Serum kommt bei einer Hyperlipoproteinämie Typ I, IIb, III, IV und V vor und sie kann primär (familiär) oder sekundär sein. Der genetische Defekt kann eine autosomal rezessive (Lipoproteinlipasemangel, Apolipoprotein CII-Mangel, Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangel), eine autosomal dominante (familiäre Hypertriglyceridämie, familiäre Hyperlipoproteinämie Typ V, gemischte familiäre Hyperlipidämie) und eine autosomal pseudodominante (familiäre Hyperlipoproteinämie Typ III) Vererbung haben. Im Gegensatz zu dem autosomal dominanten und pseudodominanten Typ der Hypertriglyceridämie ist bei dem autosomal rezessiven Typ keine vermehrte Häufigkeit des Diabetes mellitus beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Beziehungen zwischen dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG) und dem Diabetes mellitus untersucht werden. Man unterscheidet drei genetische Syndrome innerhalb des autosomal dominanten Typs der Hypertriglyceridämie (ADHTG).

1. Die familiäre Hypertriglyceridämie (FHT) äußert sich bei allen betroffenen Verwandten mit einer Hyperlipoproteinämie Typ IV. Die Häufigkeit beträgt 0,2% bis 0,3%, und die Vererbung ist autosomal dominant (22).
2. Die familiäre Hyperlipoproteinämie Typ V äußert sich bei den betroffenen Verwandten mit Lipoproteinmustern Typ IV oder V. Die Beziehung dieses genetischen Syndroms zu der familiären Hypertriglyceridämie ist nicht geklärt. Derzeit gibt es viele Hinweise,



daß es sich um zwei verschiedene genetische Syndrome handelt (38). Die familiäre Hyperlipoproteinämie Typ V hat am ehesten eine autosomal dominante Vererbung (24), (38) und sie kommt häufiger bei Männern (0,2% - 0,3%) als bei Frauen vor (38). Die Häufigkeit der Erkrankung bei Frauen ist nicht bekannt.

3. Die gemischte familiäre Hyperlipidämie (GFH) äußert sich bei den betroffenen Verwandten gleich häufig mit einer Hyperlipoproteinämie Typ IIa, IIb oder IV und selten mit Typ V (23). Die Häufigkeit beträgt 0,3% bis 0,5%, und die Vererbung ist autosomal dominant (22).

Besonders erwähnenswert ist die sogenannte sporadische Hypertriglyceridämie (SHTG), die einerseits nicht sekundär ist, andererseits zu keinem Erbgangsmodell paßt. Sie äußert sich mit einer Hyperlipoproteinämie Typ IIb, IV oder V. Der Typ IV scheint jedoch der häufigste zu sein (23).

Bis heute gibt es keine allgemein gültige Definition des Diabetes mellitus. Dazu führten die Heterogenität der Krankheit, die ungeklärte Ätiologie und Pathogenese und die unterschiedlichen Kriterien für die Diagnose. Der nicht normale orale Glukose-Toleranztest (OGTT) (13), das komplette diabetische Syndrom (Hyperglykämie, Insulinmangel und Mikro- und Makroangiopathie) (53), die Behandlung mit Antidiabetika oder Insulin (8) sind einige der Definitionen, die verwendet werden. Wenn als Diabetes mellitus die chronische Stoffwechselkrankheit mit Hyperglykämie und Glykosurie durch absoluten oder relativen Insulinmangel bezeichnet wird, ist seine Häufigkeit in der Bevölkerung der Industrienationen, auch in der Bundesrepublik Deutschland, zwischen 2% und 3% (35). Die höhere Diabetesmorbidity der Frauen (3 Frauen zu 2 Männer) (31), (45) ist unbestritten (5), (36), (42). Das hyperglykämische Syndrom wird in die folgenden drei klinischen Klassen eingeteilt (54).

1. Diabetes mellitus.

- a) Typ I oder Insulinabhängiger Diabetes mellitus (Neigung zur Ketoazidose).
- b) Typ II oder nicht Insulinabhängiger Diabetes mellitus (kaum Neigung zur Ketoazidose). Typ IIa ohne Übergewicht und Typ IIb mit Übergewicht.

- c) In Verbindung mit anderen Krankheiten (Pankreaserkrankungen, hormonale Störungen, durch Medikamente oder Chemikalien ausgelöste Veränderungen, Veränderungen am Insulinrezeptor, verschiedene genetische Syndrome).
- 2. Gestörte Glukosetoleranz
 - a) Ohne Übergewicht
 - b) Mit Übergewicht
 - c) In Verbindung mit anderen Krankheiten (Syndromen)
- 3. Gestationsdiabetes

Die Vererbung des Diabetes mellitus Typ I ist bis heute nicht geklärt. Aus anamnestic-klinischen Hinweisen und histologischen Befunden wird vor allem die Insulitis (die entzündliche Zerstörung der B-Zellen) durch Virusinfektionen und Autoimmunprozesse als Ursache des Insulinmangels bei Diabetikern Typ I postuliert. Die B-Zellen sollen besonders anfällig für exogene und endogene Noxen sein, wenn bestimmte HLA (Human Leucocyte Antigens) Haplotypen vorhanden sind (35), (53).

Bei Typ II scheint die Vererbung eine größere Rolle zu spielen. Bei eineiigen Zwillingen leiden in 93% der Fälle beide Zwillinge an Diabetes mellitus Typ II, auch wenn sie in unterschiedlichen Umgebungen leben (51). Eine autosomal dominante Vererbung liegt bei den jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ II (MODY: maturity onset diabetes of young people) vor (14), (50). Darüber hinaus kommt das diabetische Syndrom häufig obligat oder fakultativ bei einer großen Zahl seltener genetischer Syndrome vor. Diese Tatsache illustriert die Vielfalt der möglichen pathogenetischen Mechanismen.

Im Gegensatz zum Insulinmangel des Typs I kann beim Typ II in manchen Fällen der Insulinspiegel normal oder erhöht sein (35), (53). Darüber hinaus wurde bei einigen Diabetikern vom Typ II eine vermehrte Sekretion von biologisch inaktivem Insulin beschrieben (19), (25). Andererseits wurde bei Diabetikern vom Typ II mit oder ohne Übergewicht ein Rezeptormangel festgestellt, der zu einer vermehrten Sekretion von biologisch aktivem Insulin führte (12). Die genetische, biochemische und klinische Heterogenität des Diabetes mellitus und die unterschiedlichen

diagnostischen Kriterien haben die Erforschung der wechselseitigen Beziehungen des Diabetes mellitus zu anderen vererblichen Stoffwechselstörungen erschwert. Ein typisches Beispiel sind die Beziehungen des Diabetes mellitus zu dem autosomal dominant vererbten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG).

Bei dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie wurde das häufige Vorkommen des Diabetes mellitus beschrieben. Bei Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie Typ IV ist die Häufigkeit des Diabetes mellitus zwischen 52% (20) und 95% (17). Der Insulinspiegel kann normal (39%), erhöht (25%) und niedrig (36%) sein (20). Bei der Hyperlipoproteinämie Typ V ist die Häufigkeit des Diabetes mellitus nach den meisten Autoren über 70% (15), (20), (28). Eine niedrigere Häufigkeit (28%) wurde jedoch auch beschrieben (24). Der Insulinspiegel ist in den meisten Fällen (77%) erhöht (20). Bei der Hyperlipoproteinämie Typ II tritt Diabetes mellitus in 33% der Fälle auf (20). Der Insulinspiegel ist meistens normal (66%), aber er kann auch niedrig (26%) oder erhöht (8%) sein (20). Aus diesen Angaben scheint zu folgen, daß der Diabetes mellitus häufig bei dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG) auftritt (38). Der Vergleich zu der Häufigkeit des Diabetes mellitus in der gesamten Bevölkerung (2% - 3%) ist jedoch nicht möglich, da in den vorerwähnten Arbeiten als diagnostisches Kriterium des Diabetes mellitus der gestörte orale Glukose-Toleranztest verwendet wurde. Die Häufigkeit eines gestörten oralen Glukose-Toleranztests wird in den westlichen Industrieländern auf 10% - 14% geschätzt (43), aber genaue und zuverlässige Angaben sind bis heute nicht vorhanden. Die Bestimmung der Prävalenz eines gestörten OGTT in der Bevölkerung wird durch den Mangel an einheitlicher Methodik und Referenzbereiche zusätzlich erschwert.

Wir halten den Vergleich der Häufigkeit des Diabetes mellitus (definiert als Hyperglykämie, Glukosurie) in der gesamten Bevölkerung (2% - 3%) zu der Häufigkeit des Diabetes mellitus bei dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG) für sinnvoller, weil hierdurch eher eine besondere Beziehung zwischen Diabetes mellitus und ADHTG feststellbar sein könnte, als wenn Personen mit pathologischem oralen Glukose-Tole-

ranztest (OGTT) einbezogen werden. Wenn es zwischen beiden Stoffwechselstörungen keine Beziehung gibt, sollte die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei der ADHTG sich nicht von der Häufigkeit des Diabetes mellitus in der gesamten Bevölkerung unterscheiden. Unter anderem wird in dieser Arbeit die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Patienten mit ADHTG berechnet. Für diese Berechnung wird die vorerwähnte Definition des Diabetes mellitus (Hyperglykämie, Glukosurie) verwendet. Sonst wird in dieser Arbeit jeder Patient mit nicht normalem OGTT als Diabetiker bezeichnet.

Als Erklärung für das häufige Vorkommen des Diabetes mellitus (als gestörter OGTT definiert) bei dem ADHTG wurde postuliert, daß beide Störungen zusammen vererbt sein könnten (20), (28). Andere Autoren (8), (9) und (32) verglichen die Häufigkeit des Diabetes mellitus (als diagnostisches Kriterium wurde die Behandlung mit Antidiabetika oder Insulin verwendet) bei den hyperlipämischen (ADHTG) und bei den normolipämischen Familienangehörigen von Propositi mit ADHTG. Da die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den Familienangehörigen mit ADHTG (3/23, 13%) (8) nicht statistisch signifikant unterschiedlich von der Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den normolipämischen Familienangehörigen (5/34, 14,7%) (8) war, wurde gefolgert, daß beide Störungen einen getrennten Erbgang haben müßten. Es ist erwähnenswert, daß in allen erwähnten Arbeiten die Propositi an ADHTG litten und nur einige gleichzeitig Diabetes mellitus hatten.

In dieser Arbeit werden wir die Beziehungen des Diabetes mellitus zu der Hypertriglyceridämie (autosomal dominanter Typ und sporadische Hypertriglyceridämie) erneut untersuchen. Das Untersuchungsobjekt dieser Studie werden Diabetiker mit Hypertriglyceridämie sein. Da oft bei schlecht eingestellten Diabetikern eine sekundäre Hypertriglyceridämie (Aktivitätsminderung der Lipoproteinlipase wegen Insulinmangels) (3) auftritt, wurde versucht, vorerst unsere Patienten gut einzustellen. Wenn die Einstellungskriterien (s. Material und Methodik, Tabelle 1) erfüllt waren, wurde eine Familienuntersuchung durchgeführt. Da bei solchen Studien die Zahl der Patienten mit ADHTG nur gering sein kann (Häufigkeit der ADHTG 0,7% - 1%) (22), wurden alle Patienten und Fami-

lienangehörige von uns selbst untersucht, damit mit Sicherheit sekundäre Hypertriglyceridämien (s. Material und Methodik, Tabelle 2) ausgeschlossen werden konnten, und eine dadurch entstehende Verfälschung der statistischen Ergebnisse möglichst gering blieb. Die Anwendung eines Datenbogens zur Erfassung der beiden Stoffwechselkrankheiten, den die Familienangehörige selbst ausgefüllt hätten (8), hätte möglicherweise zu einer größeren Zahl von Patienten geführt, aber die durch die sekundären Hyperlipoproteinämien (besonders bei schlecht eingestellten Diabetikern) auftretende Verfälschung der Ergebnisse wäre unberechenbar gewesen.

Unser erstes Ziel ist, bei gut eingestellten Diabetikern mit Hypertriglyceridämie festzustellen, wie häufig der autosomal dominante Typ der Hypertriglyceridämie vorkommt. Die Diabetiker, bei denen keine familiäre Häufung von Hypertriglyceridämie nachweisbar ist, leiden per Definition an einer sporadischen Hypertriglyceridämie (SHTG).

Das zweite Ziel dieser Arbeit ist festzustellen, ob bei dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG) Hinweise auf eine vererbte Form des Diabetes mellitus bestehen. Die Arbeitshypothese ist, daß beide Störungen den gleichen genetischen Defekt haben. Zunächst wird die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den normolipämischen und den hyperlipämischen Familienangehörigen der Propositi mit ADHTG verglichen. Die Propositi werden nicht berücksichtigt, weil sie ein ausgewähltes Patientengut repräsentieren. Da der Diabetes mellitus nicht häufiger bei den hyperlipämischen als bei den normolipämischen Familienangehörigen auftritt, können beide Störungen nicht den gleichen genetischen Defekt haben, postulieren einige Autoren (8), (9), (32). Um die gewonnenen Ergebnisse mit denen dieser Autoren zu vergleichen, wird diese Methodik verwendet. Jedoch halten wir den Vergleich der Häufigkeit des Diabetes mellitus zwischen den normolipämischen und den hyperlipämischen Familienangehörigen der Propositi mit ADHTG für nicht aussagefähig. Der Grund liegt darin, daß die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bei den hyperlipämischen Patienten andere biochemische Grundlagen als bei den normolipämischen Patienten zu haben scheint. Wahrscheinlich handelt es sich um zwei unterschiedliche Kohlenhydratstoffwechselstörungen. Bei den hyperlipämischen Patienten liegt häufig ein erhöhter Insulinspiegel vor

(17), (20), (33). Bei den normolipämischen Patienten herrscht dagegen meistens Insulinmangel (53). Eine kohlenhydratreiche Ernährung steigert bei Patienten mit Insulinmangel die Blutglukosewerte (10) und die Triglyceridwerte (6). Bei Patienten ohne Insulinmangel sinken dagegen die Blutglukosewerte (10) und die Triglyceridwerte steigen nicht (47). Von Feaven et al. (1967), (41) wurde auch eine negative Korrelation zwischen Blutglukose und Triglyceridwerten bei Diabetikern mit Hypertriglyceridämie nach einer kohlenhydratreichen Ernährung beschrieben, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein.

Ein Vergleich ist nur dann sinnvoll, wenn die Vergleichsgruppe auch aus Patienten mit Hypertriglyceridämie besteht, die jedoch weder sekundär noch genetisch bedingt sein darf. Da die sporadische Hypertriglyceridämie (SHTG) weder sekundär noch genetisch bedingt ist, eignet sie sich am besten für diesen Vergleich. Aus diesem Grund verglichen wir die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Familienangehörigen mit ADHTG mit der Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Familienangehörigen mit der sporadischen Hypertriglyceridämie (SHTG). Wenn der Diabetes mellitus häufiger bei den Patienten mit ADHTG auftritt, dann sollten beide Störungen den gleichen genetischen Defekt haben.

Bei heterozygoten Trägern eines Gens mit autosomal dominanter Vererbung und hundertprozentiger Penetranz sind Kinder in 50% der Fälle auch Träger des gleichen Gens. Obwohl der autosomal dominante Typ der Hypertriglyceridämie eine hundertprozentige Penetranz hat, wie die Untersuchung von eineiigen Zwillingen gezeigt hat (22), ist die Häufigkeit des Defektes bei Verwandten ersten Grades (Alter $\geq$ 25J) gegen 40% (36,2% bei der familiären Hypertriglyceridämie und 41,7% bei der gemischten Hyperlipidämie) (22) und nicht 50%, wie erwartet. Diese Tatsache wurde nicht eindeutig geklärt. Es wurde postuliert, daß die Ursache in der relativ geringen Zahl von Patienten liegen könnte. In dieser Arbeit werden wir die Möglichkeit untersuchen, ob der autosomal dominante Typ der Hypertriglyceridämie und der Diabetes mellitus auf dem gleichen genetischen Defekt beruhen, der sich phänotypisch mit Hypertriglyceridämie oder mit Hypertriglyceridämie und Diabetes mellitus oder nur mit Diabetes mellitus äußert. Diese Hypothese könnte auch die

Diskrepanz zwischen der erwarteten und der beobachteten Häufigkeit des ADHTG bei den Verwandten ersten Grades erklären, wenn die Hyperlipoproteinämie als die einzige phänotypische Äußerung des genetischen Defektes betrachtet wird. Aus diesem Grund wird zusätzlich die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei allen Familienangehörigen (hyperlipämischen und normolipämischen) der Patienten mit ADHTG zu der Häufigkeit des Diabetes mellitus bei allen Familienangehörigen der Patienten mit SHTG verglichen. Wenn der Diabetes mellitus häufiger bei den Familienangehörigen der Patienten mit ADHTG auftritt, dann sollten beide Störungen den gleichen genetischen Defekt haben, der sich zusätzlich als Diabetes mellitus ohne Hypertriglyceridämie äußern kann.

Ob und wie sich die Diabetiker mit ADHTG von den Diabetikern mit SHTG unterscheiden, wird das nächste Ziel dieser Arbeit sein. Zu diesem Zweck wird die folgende Methodik verwendet:

1. Die phänotypische Äußerung der Hypertriglyceridämie wird bei den Diabetikern mit ADHTG und denen mit SHTG verglichen. Da sich sowohl der ADHTG als auch die SHTG mit einer Hyperlipoproteinämie Typ IIb, IV oder V nach *Fredrickson* und *Lees* äußern, werden wir die Häufigkeit dieser Lipoproteinstmuster bei den Diabetikern mit ADHTG und denen mit SHTG verglichen.
2. Wichtige metabolische Parameter, wie der Body-Mass-Index (BMI), die Triglyceridwerte (TG), die Cholesterinwerte (CHOL) und die Blutglukosewerte (BG), werden bei Diabetikern (Männer und Frauen) mit ADHTG und denen mit SHTG verglichen.
3. Die Korrelation des Übergewichts (BMI) zu wichtigen metabolischen Parametern (TG, CHOL und BZ) wird getrennt sowohl bei Männern und Frauen mit Diabetes mellitus und ADHTG als auch bei Männern und Frauen mit Diabetes mellitus und SHTG geprüft. Zusätzlich wird die Korrelation der Blutglukosewerte zu den Triglyceridwerten geprüft.

MATERIAL UND METHODIK

Das Patientengut dieser Arbeit besteht aus Patienten, die in den Spezialambulanzen für Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen der Medizinischen Poliklinik der Universität München in Behandlung waren. Diese Patienten können in drei Gruppen unterteilt werden.

Die erste Gruppe besteht aus Diabetikern Typ I oder II mit Hypertriglyceridämie. Diese Patienten besuchten die Spezialambulanz für Diabetes mellitus vom 1.12.84 bis 31.3.86.

Die zweite Gruppe besteht aus ehemaligen Patienten der Diabetesambulanz, die sich zwischen 1.1.76 und 1.12.84 vorgestellt hatten. Da sie nicht mehr in der Klinik in Behandlung waren, wurden sie schriftlich wieder einbestellt (s. Muster). Diese Patienten sollten drei Voraussetzungen erfüllen.

1. Der Nachweis einer Hypertriglyceridämie trotz der relativ guten Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels.
2. Der Ausschluß von Erkrankungen, die sekundär eine Hypertriglyceridämie verursachen können. Medikamente, die die Triglyceridkonzentration im Blut beeinflussen, wurden berücksichtigt. Patienten, bei denen der Alkoholkonsum deutlich überdurchschnittlich und regelmäßig war, wurden ausgeschlossen.
3. Weitere Familienangehörige vorhanden.

Diese Angaben wurden aus den alten Akten entnommen.

Als dritte Gruppe gehen in diese Untersuchung Patienten ein, die vom 1.12.84 bis 31.3.86 die Fettstoffwechselambulanz besuchten. Es handelt sich um Patienten mit Hypertriglyceridämie, die nicht an klinisch manifestem Diabetes mellitus litten und bei denen schon eine Familienuntersuchung stattgefunden hatte. Bei diesen Patienten wurde ein oraler Glukose-Toleranztest durchgeführt, und es wurden diejenigen ausgesucht, die an latentem Diabetes mellitus litten.

Bei den Diabetikern aus der ersten und zweiten Gruppe wurde versucht, den Stoffwechsel durch regelmäßige Kontrollen alle 10 Tage gut einzustellen. Wenn die Einstellungskriterien der Tabelle 1 erreicht waren, wurden die Lipidwerte und das Lipoproteinmuster nach *Fredrickson* und *Lees* bestimmt. Nach 4 Wochen fand bei guter Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels eine zweite Bestimmung der Lipidwerte statt. Bei Patienten, die an einer Hypertriglyceridämie (Hyperlipoproteinämie Typ IIb, IV oder V nach *Fredrickson* und *Lees*) litten, wurde eine Familienuntersuchung durchgeführt. Von jedem Propositus wurden mindestens zwei Verwandte ersten Grades aus verschiedenen Generationen untersucht. Die Lipidwerte, das Lipoproteinmuster und die Glukosekonzentration im Kapillarblut wurden bei allen Familienangehörigen bestimmt.

TABELLE 1

Kriterien der guten Einstellung des
Kohlenhydratstoffwechsels (35), (46)

1. Glukosekonzentration im Kapillarblut postprandial (160 mg% (normal bis 120 mg%)
2. Glukoseausscheidung (g/24 Std.) im 24 Std. Sammelurin:
 - a) Bei Diabetikern Typ I < 5
 - b) Bei Diabetikern Typ II = 0
3. HBA, < 9% (normal bis 8,5%)

Von den Patienten der dritten Gruppe, die an einer Hypertriglyceridämie (Hyperlipoproteinämie Typ IIb, IV oder V) und an latentem Diabetes mellitus litten, wurden zusätzliche Familienangehörige auf die schon erwähnte Weise untersucht. Falls es sowohl aus diagnostischen Gründen als auch zum Ausschluß einer sekundären Hyperlipidämie nötig war, wurden die Familienangehörigen wieder einbestellt, die sich vor dem Beginn dieser Arbeit in der Stoffwechselambulanz vorgestellt hatten.

Erkrankungen, die eine sekundäre Hyperlipoproteinämie verursachen können (Tabelle 2), wurden bei allen Propositi und Familienangehörigen sowohl durch die Anamnese und die körperliche Untersuchung als auch aufgrund

zusätzlicher Laboruntersuchungen ausgeschlossen (Routinemäßige Prüfung des Blutbildes, der Nierenfunktion, der Leberfunktion und bei klinischer Indikation der Schilddrüsenfunktion). Medikamente, die die Triglyceridkonzentration im Blut beeinflussen, wurden berücksichtigt (Tabelle 2).

TABELLE 2

Sekundäre Hyperlipoproteinämien
bei:

1. Lebererkrankungen (Hepatitis, Leberinsuffizienz)
2. Cholestase
3. Nierenerkrankungen (Nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz)
4. Schilddrüsenkrankungen (Hypothyreose)
5. Alkoholismus
6. Multiples Myelom, Makroglobulinämie Waldenström
7. Arzneimittel

Die Lipidkonzentration im Blut beeinflussende
Medikamente

1. Lipidsenkende Medikamente
2. Hormonelle Kontrazeptiva
3. Kortison
4. Diuretika
5. Beta-Blocker

Bei jedem Patienten wurde ein Datenbogen ausgefüllt (s. Muster). Aus Körpergröße und Körpergewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI) unter Verwendung folgender Formel errechnet.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (Kg)}}{(\text{Körpergröße})^2 (\text{cm})} \cdot 10^4$$

Der orale Glukose-Toleranztest (OGTT) begann um 08⁰⁰ mit der Bestimmung der Nüchternblutglukose. Nach der Zufuhr von 100 g Glukose in 5 min wurden alle 30 min die Glukosekonzentrationen im Kapillarblut bestimmt. Die gesamte Dauer des Tests war 2 Std. Erkrankungen und Medikamente, die den Test beeinflussen können, wurden berücksichtigt (Tabelle 3). Die

Glukosekonzentrationen im Kapillarblut wurden nach der Glukose-Dehydrogenase-Methode nach *Banauch* et al. (4) bestimmt (Referenzbereiche s. Tabelle 4) (34). Der Blutglukosewert nach 120 min wurde für die statistische Analyse der Ergebnisse verwendet.

TABELLE 3

Erkrankungen, die den OGTT beeinflussen können

1. Malabsorption (bei z.B. akuter Enteritis, Pankreatitis, Morbus Whipple, Disaccharidasemangel, Glukose-Galaktose-Intoleranz)
2. Duodenalulkus
3. Z.n. Billroth II-Operation
4. Leberzirrhose
5. Niereninsuffizienz
6. Hyper- und Hypothyreose
7. Morbus Addison und Cushing-Syndrom
8. Zu geringe Kohlenhydratzufuhr (<200 g täglich)
9. Schwangerschaft
10. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Medikamente, die den OGTT beeinflussen können

- | | |
|-----------------------------|--------------------|
| 1. Diuretika | 7. Antidiabetika |
| 2. Hormonelle Kontrazeptiva | 8. Corticosteroide |
| 3. Sulfonamidderivate | 9. Laxantien |
| 4. MAO-Hemmer | 10. Coffein |
| 5. Nikotinsäure | 11. Phenothiazine |
| 6. Phenazetin | |

TABELLE 4

Bewertung des oralen Glukose-Toleranztests (34)

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Normalbereich	<120	<160	<160	<160	<120
Grenzbereich		160-180	160-180	160-180	120-140
Pathologischer Bereich		>180	>180	>180	>140

Glukosekonzentration (mg%) im Kapillarblut

Die Bestimmung der Lipidwerte fand nach zwölfstündiger Nahrungskarenz statt. 20 ml Blut wurden von jedem Patienten abgenommen, nach Eintritt der Gerinnung zentrifugiert, und das Serum bis zur Durchführung der Analysen bei -20°C aufbewahrt.

Die Cholesterinbestimmung erfolgte mittels der vollenzymatisch-kolorimetrischen Methode nach *Siedel* et al. (44) (Test-Kombination, Boehringer GmbH, Mannheim, Nr. 236691). Die Qualitätskontrollen wurden mit Precilip® der Firma Boehringer GmbH, Mannheim durchgeführt.

Bei Patienten mit grenzwertigen Gesamtcholesterinwerten (210-290 mg%) wurde zusätzlich LDL (Low Density Lipoproteins)- und HDL (High Density Lipoproteins)-Cholesterin bestimmt. Die Bestimmung des HDL-Cholesterins erfolgte mittels der Präzipitationsmethode nach *Burstein* et al. (11) und *Lopes-Virella* et al. (30) (Fällungsreagenz, Boehringer GmbH, Mannheim, Nr. 543004). Die Qualitätskontrollen wurden mit Special Control Serum für HDL-Cholesterin der Firma Boehringer GmbH, Mannheim, Nr. 651281 durchgeführt. Das LDL-Cholesterin wurde mittels der Formel nach *Friedewald* et al. (18) errechnet (normal bis 190 mg%).

Die Triglyceridbestimmung erfolgte mittels einer Modifikation nach *Wahlefeld* der enzymatisch-kolorimetrischen Methode nach *Bergmeyer* (52) (Test-Kombination, Boehringer GmbH, Mannheim, Nr. 701912). Die Qualitätskontrollen wurden mit Precilip® der Firma Boehringer GmbH, Mannheim durchgeführt.

Das Lipoproteinmuster nach *Fredrickson* und *Lees* wurde durch die elektrophoretische Trennung der Serumlipoproteine in Agarosegel mit Albuminzusatz nach *Zöllner* et al. (56) bestimmt.

Für Erwachsene wurden die alters- und geschlechtsabhängigen Referenzbereiche für Cholesterin ($MW \pm 2SD$) und Triglyceride ($MW \pm 1,7SD$) nach *Henze* et al. (26) verwendet. Für Kinder bis 17 Jahre wurden die alters- und geschlechtsabhängigen Referenzbereiche für Cholesterin ($MW \pm 2SD$) und Triglyceride ($MW \pm 2SD$) nach *Morrison* et al. (37) verwendet.

Die familiäre Kausalität einer Hyperlipoproteinämie war nur dann nachgewiesen, wenn bei mindestens drei Verwandten ersten Grades aus verschiedenen Generationen eine Hyperlipoproteinämie nachweisbar war (s. Stammbäume).

Der Fischer-Test, der exakte Test für rxc Tafel, der Wilcoxon-Test für 2 Stichproben und der Korrelationskoeffizient nach *Spearman* (R) wurden für die statistische Analyse der Ergebnisse verwendet.

ERGEBNISSE

Aus den drei Gruppen von Patienten wurden insgesamt 120 Patienten, 73 Männer und 47 Frauen, untersucht, davon sind 70 Propositi, 45 Männer und 25 Frauen, und 50 Familienangehörige, 28 Männer und 22 Frauen (Schema 1).

15 Propositi, 9 Männer und 6 Frauen, erfüllen alle Voraussetzungen dieser Arbeit. Die Patienten haben einen gut eingestellten Diabetes mellitus oder einen pathologischen oralen Glukose-Toleranztest, sie leiden an einer Hypertriglyceridämie, und die Familienuntersuchung ist vollständig. 40 Familienangehörige, 25 Männer und 15 Frauen, wurden insgesamt untersucht (Schemata 1 und 2).

10 Propositi, 7 Männer und 3 Frauen, erfüllen alle Voraussetzungen, aber nur ein Familienangehöriger von jedem Propositus wurde untersucht. Da die Familienuntersuchung nicht vollständig ist, erfüllt diese Gruppe von Patienten nicht das Ziel dieser Arbeit (Schema 1).

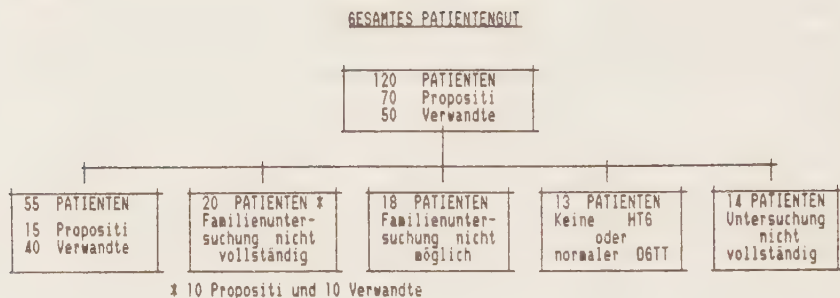
18 Propositi, 10 Männer und 8 Frauen, erfüllen alle Voraussetzungen, aber eine Familienuntersuchung fand nicht statt. Der Grund dafür war der Mangel an Interesse und Kooperation von Seiten der Familienangehörigen des betroffenen Patienten (Schema 1).

13 Propositi, 8 Männer und 5 Frauen, erfüllen nicht die erwähnten Voraussetzungen. Bei diesen Propositi war entweder keine Hypertriglyceridämie (HTG) nach der Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels oder keine Abweichung des oralen Glukose-Toleranztests (OGTT) nachweisbar. Ein zusätzlicher Grund war, daß bei einigen Patienten die Familienuntersuchung nicht durchführbar war (Schema 1).

Bei 14 Propositi, 11 Männer und 3 Frauen, ist die vollständige Untersuchung nicht abgeschlossen. Die Gründe dafür waren die fehlende Mit-

arbeit, die Arbeitszeit oder der entfernte Wohnsitz der Patienten (Schema 1).

SCHEMA 1



Für die 15 Propositi mit gut eingestelltem Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie und deren Familienangehörige gelten folgende Bemerkungen:

Das Alter der männlichen Propositi war zwischen 33 und 75 Jahren (Mittelwert: 49,5J, SE: ±3,7J), das der männlichen Familienangehörigen zwischen 14 und 63 Jahren (Mittelwert: 30,5J, SE: ±3J). Die weiblichen Propositi waren zwischen 41 und 73 Jahren alt (Mittelwert: 54,5J, SE: ±5J), und die weiblichen Familienangehörigen zwischen 5 und 82 Jahren (Mittelwert: 41J, SE: ±7,4J).

3/9 (33,3%) der männlichen Propositi und 4/6 (66,7%) der weiblichen Propositi leiden an Diabetes mellitus Typ II. Die übrigen Propositi, 6/9 (66,7%) der Männer und 2/6 (33,3%) der Frauen, haben einen pathologischen oralen Glucose - Toleranztest. Obwohl das ursprüngliche Patientengut von 70 Propositi auch Diabetiker Typ I (3 Männer und 6 Frauen) enthielt, leidet keiner der Propositi dieser Gruppe an Diabetes mellitus Typ I. Der Grund dafür ist einerseits die Tatsache, daß nach der Einstellung des Diabetes mellitus bei 4 Patienten (2 Männer und 2 Frauen) keine Hypertriglyceridämie mehr nachweisbar war. Allerdings

verweigerten auch bei 5 Patienten (1 Mann und 4 Frauen) die Familienangehörigen die Untersuchung.

1/9 (11,1%) der männlichen Propositi und 2/6 (33,3%) der weiblichen Propositi leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach *Fredrickson* und *Lees*. 5/9 (55,6%) der männlichen Propositi und 3/6 (50%) der weiblichen Propositi leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IV. 3/9 (33,3%) der männlichen Propositi und 1/6 (16,7%) der weiblichen Propositi leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ V (Tabelle 5).

TABELLE 5

PROPOSITI

Einteilung der 15 Propositi nach Geschlecht und Typ der Hyperlipoproteinämie

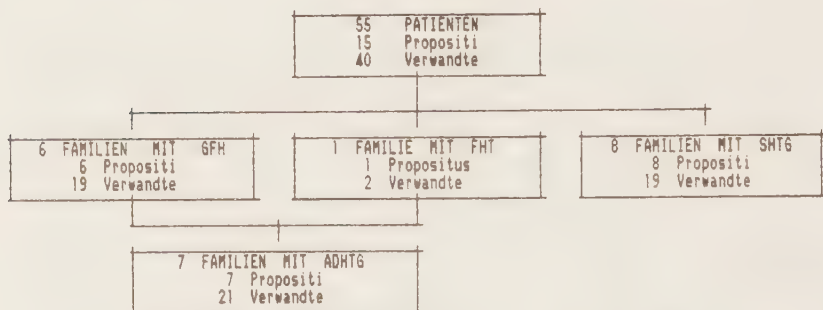
Geschlecht	Hyperlipoproteinämie		
	IIb	IV	V
MÄNNER (n=9)	1 (11,1%)	5 (55,6%)	3 (33,3%)
FRAUEN (n=6)	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)

20/40 (50,0%) der Familienangehörigen leiden an einer Hyperlipoproteinämie (8/40 (20%) Typ IIa, 3/40 (7,5%) Typ IIb und 9/40 (22,5%) Typ IV nach *Fredrickson* und *Lees*). 6/40 (15%) der Familienangehörigen leiden an Diabetes mellitus Typ II. Keiner der Familienangehörigen leidet an Diabetes mellitus Typ I.

Aus den 15 Familien mit 55 Familienmitgliedern haben sich 7 Fälle des autosomal dominanten Typs der Hypertriglyceridämie (ADHTG) ergeben. Davon waren 6 gemischte familiäre Hyperlipidämien (GFH) und 1 familiäre Hypertriglyceridämie (FHT). Bei den 8 übrigen Familien ist eine Familiarität der Hypertriglyceridämie nicht nachweisbar. Hier handelt es sich um die sogenannte sporadische Hypertriglyceridämie (SHTG). (Schema 2)

SCHEMA 2

PATIENTEN MIT GUT EINGESTELTEM DIABETES MELLITUS, HYPERTRIGLYCERIDÄMIE UND VOLLSTÄNDIGER FAMILIENUNTERSUCHUNG



GFH: Gemischte familiäre Hyperlipidämie

ADHTG :Autosomal dominanter Typ der Hypertriglyceridämie

FHT: Familiäre Hypertriglyceridämie

SHTG :Sporadische Hypertriglyceridämie

Die familiäre Hypertriglyceridämie wurde bei drei Frauen, Verwandten ersten Grades aus drei Generationen, gefunden. Alle drei Frauen leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IV nach *Fredrickson* und *Lees* und an mit Diät gut eingestelltem Diabetes mellitus.

5/6 (83,3%) der Propositi mit GFH leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IV und 1/6 (16,7%) an Typ IIb nach *Fredrickson* und *Lees*. 6/19 (31,6%) der Familienangehörigen haben normale Fettwerte, 8/19 (42,1%) leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IIa, 2/19 (10,5%) an Typ IIb und 3/19 (15,8%) an Typ IV nach *Fredrickson* und *Lees*. An Diabetes mellitus leiden 3/19 (15,8%) der Familienangehörigen.

Wenn die 6 Fälle der GFH und der Fall der FHT als 7 Fälle ADHTG zusammen betrachtet werden (Schema 2), ergeben sich folgende Ergebnisse:

1. An Diabetes mellitus leiden 5/21 (23,8%) der Familienangehörigen. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den Familienangehörigen mit ADHTG ist 5/15 (33,3%) (Tabelle 8). 4/5 (80%) der Familienangehörige mit ADHTG und Diabetes mellitus haben eine Hyperlipoproteinämie Typ IV und 1/5 (20%) Typ IIb nach *Fredrickson* und *Lees*

2. 1/7 (14,3%) der Propositi mit ADHTG leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IIb, 6/7 (85,7%) an Typ IV und niemand an Typ V nach *Fredrickson* und *Lees* (Tabelle 10).
3. 6/21 (28,6%) der Familienangehörigen haben normale Fettwerte, 8/21 (38,1%) leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IIa, 2/21 (9,5%) an Typ IIb, 5/21 (23,8%) an Typ IV und niemand an Typ V nach *Fredrickson* und *Lees* (Tabelle 6).
4. 5 Männer (5 Propositi) leiden an dem ADHTG und Diabetes mellitus (Gruppe A) (Tabelle 12).
5. 7 Frauen (2 Propositi und 5 Familienangehörige) leiden an dem ADHTG und Diabetes mellitus (Gruppe B) (Tabelle 12).

TABELLE 6

FAMILIENANGEHÖRIGE

Einteilung der Familienangehörigen nach Familiarität und Typ der Hyperlipoproteinämie

	IIa	IIb	IV	Normale Werte
ADHTG (n=21)	8 (38,1%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)	6 (28,6%)
SHTG (n=19)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	4 (21%)	14 (73,7%)

Bei 8 Familien ist eine sporadische Hypertriglyceridämie (SHTG) nachweisbar (Schema 2). Aus dieser Gruppe von Patienten ergeben sich folgende Ergebnisse:

1. An Diabetes mellitus leiden 1/19 (5,3%) der Familienangehörigen. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den Familienangehörigen mit SHTG ist 1/5 (20%) (Tabelle 8).
2. 2/8 (25%) der Propositi leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IIb, 2/8 (25%) an Typ IV und 4/8 (50%) an Typ V nach *Fredrickson* und *Lees* (Tabelle 10).
3. 14/19 (73,7%) der Familienangehörigen haben normale Werte, 1/19 (5,3%) leiden an einer Hyperlipoproteinämie Typ IIb, 4/19 (21%) an Typ IV und niemand an Typ IIa und an Typ V nach *Fredrickson* und *Lees* (Tabelle 6).

4. 4 Männer (4 Propositi) leiden an der SHTG und Diabetes mellitus (Gruppe C) (Tabelle 12).
5. 5 Frauen (4 Propositi und 1 Familienangehörige) leiden an der SHTG und Diabetes mellitus (Gruppe D) (Tabelle 12).

Die statistische Signifikanz der unterschiedliche Häufigkeit des Diabetes mellitus und der Hyperlipoproteinämien nach *Fredrickson* und *Lees* bei Patienten mit ADHTG und SHTG wurde geprüft. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz wurde der zweiseitige Fischer-Test (Tabellen 7, 8, 9, 11) und der exakte Test für rxc Tafel (Tabelle 10) verwendet.

TABELLE 7

FAMILIENANGEHÖRIGE DER PROPOSITI MIT ADHTG (n=21)

Einteilung der hyperlipämischen und normolipämischen Familienangehörigen der Propositi mit ADHTG nach dem Vorhandensein von Diabetes mellitus

	HYPERLIPOPROTEINÄMIE	KEINE HYPERLIPOPROTEINÄMIE
DIABETES	5 (23,8%)	0 (0,0%)
KEIN DIABETES	10 (47,6%)	6 (28,6%)

Die unterschiedliche Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den hyperlipämischen (ADHTG) und bei den normolipämischen Familienangehörigen ist nicht statistisch signifikant ($p=0,262$).

TABELLE 8

FAMILIENANGEHÖRIGE MIT HYPERLIPOPROTEINÄMIE

Einteilung der Familienangehörigen nach dem Vorhandensein von Diabetes mellitus und nach der Familiarität der Hyperlipoproteinämie

	ADHTG (n=15)	SHTG (n=5)
DIABETES	5 (33,3%)	1 (20%)
KEIN DIABETES	10 (66,7%)	4 (80%)

Die unterschiedliche Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den Familienangehörigen mit ADHTG und denen mit SHTG ist nicht statistisch signifikant ($p=1$).

TABELLE 9

FAMILIENANGEHÖRIGE

Einteilung der Familienangehörigen nach dem Vorhandensein von Diabetes mellitus und nach der Verwandtschaft mit Propositi mit ADHTG oder SHTG

	PROPOSITI MIT ADHTG (n=21)	PROPOSITI MIT SHTG (n=19)
DIABETES	5 (23,8%)	1 (5,3%)
KEIN DIABETES	16 (76,2%)	18 (94,7%)

Die unterschiedliche Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den Familienangehörigen der Propositi mit ADHTG und denen der Propositi mit SHTG ist nicht statistisch signifikant ($p=0,186$).

TABELLE 10

PROPOSITI

Einteilung der Propositi nach Familiarität und Typ der Hyperlipoproteinämie

	Hyperlipoproteinämie		
	I Ib	IV	V
ADHTG (n=7)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0 (0,0%)
SHTG (n=8)	2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)

Die unterschiedliche Häufigkeit der Hyperlipoproteinämien Typ I Ib, IV und V nach *Fredrickson* und *Lees* bei den Propositi mit ADHTG und denen mit SHTG ist nicht statistisch signifikant ($p=0,055$).

TABELLE 11

FAMILIENANGEHÖRIGE DER PROPOSITI MIT ADHTG (n=21)

Einteilung der hyperlipämischen und normolipämischen Familienangehörigen der Propositi mit ADHTG nach Geschlecht

	HYPERLIPOPROTEINÄMIE	KEINE HYPERLIPOPROTEINÄMIE
MÄNNER	5 (23,8%)	5 (23,8%)
FRAUEN	10 (47,6%)	1 (4,8%)

Die unterschiedliche Häufigkeit des autosomal dominanten Typs der Hypertriglyceridämie (ADHTG) ist bei den männlichen und den weiblichen Familienangehörigen nicht statistisch signifikant ($p=0,06$).

TABELLE 12

DIABETIKER

	ADHTG	SHTG
MÄNNER	5 (Gruppe A)	4 (Gruppe C)
FRAUEN	7 (Gruppe B)	5 (Gruppe D)

Der Body-Mass-Index (BMI), die Triglyceridwerte (TG), die Cholesterinwerte (CHOL) und die Blutglukosewerte (BG) wurden bei den Diabetikern der Gruppen A, B, C, und D mit folgenden Ergebnissen verglichen (Tabellen 13, 14, 15, 16, 17).

TABELLE 13

Mittelwerte (MW) und Fehler (SE)
von BMI, Triglyceridwerten (TG), Cholesterinwerten (CHOL) und Blutglukosewerten (BG)
bei den 4 Gruppen von Patienten

	BMI	TG (mg/dl)	CHOL (mg/dl)	BG (mg/dl)
	(24-32,5)	(279-869)	(185-364)	(102-132)
A	MW: 28,8 SE: $\pm 1,6$	MW: 615 SE: $\pm 112,6$	MW: 288,4 SE: ± 34	MW: 114,4 SE: $\pm 5,3$
	(22,4-32,9)	(185-796)	(183-304)	(80-150)
B	MW: 26,8 SE: $\pm 1,4$	MW: 352,3 SE: $\pm 80,8$	MW: 232,4 SE: $\pm 16,9$	MW: 130,3 SE: $\pm 9,1$
	(26-29,7)	(349-1075)	(242-659)	(101-260)
C	MW: 27,1 SE: $\pm 0,9$	MW: 853,7 SE: ± 171	MW: 374,5 SE: $\pm 84,3$	MW: 143,7 SE: $\pm 35,6$
	(23,0-29,7)	(263-1660)	(212-530)	(117-182)
D	MW: 28,2 SE: $\pm 1,1$	MW: 615,6 SE: $\pm 261,8$	MW: 348,2 SE: $\pm 53,4$	MW: 138 SE: $\pm 11,5$

A : Männer mit ADHTG und Diabetes mellitus

B : Frauen mit ADHTG und Diabetes mellitus

C : Männer mit SHTG und Diabetes mellitus

D : Frauen mit SHTG und Diabetes mellitus

Ergebnisse

TABELLE 14

BODY-MASS-INDEX (BMI)

	C Männer/SHTG/Diab.mel.	B Frauen/ADHTG/Diab.mel.
A Männer/ADHTG/Diab.mel.	0,05 < p	0,05 < p
D Frauen/SHTG/Diab.mel.	0,05 < p	0,05 < p

Der BMI wurde zwischen den Gruppen A und C, B und D, A und B, C und D verglichen. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant ($0,05 < p$). Zur Prüfung der statistischen Signifikanz wurde der Wilcoxon-Test für 2 Stichproben verwendet.

TABELLE 15

TRIGLYCERIDWERTE (TG)

	C Männer/SHTG/Diab.mel.	B Frauen/ADHTG/Diab.mel.
A Männer/ADHTG/Diab.mel.	0,05 < p	0,05 < p
D Frauen/SHTG/Diab.mel.	0,05 < p	0,05 < p

Die TG wurden zwischen den Gruppen A und C, B und D, A und B, C und D verglichen. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant ($0,05 < p$) (Wilcoxon-Test für 2 Stichproben).

TABELLE 16

CHOLESTERINWERTE (CHOL)

	C Männer/SHTG/Diab.mel.	B Frauen/ADHTG/Diab.mel.
A Männer/ADHTG/Diab.mel.	0,05 < p	0,05 < p
D Frauen/SHTG/Diab.mel.	0,05 < p	p < 0,05

Die Frauen mit ADHTG und Diabetes mellitus (Gruppe B) haben statistisch

signifikant niedrigere Cholesterinwerte als die Frauen mit SHTG und Diabetes mellitus (Gruppe D) ($p < 0,05$). Zwischen den Gruppen B und D, A und B, C und D liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Wilcoxon-Test für 2 Stichproben).

TABELLE 17

BLUTGLUKOSEWERTE (BG)

	C Männer/SHTG/Diab.mel.	B Frauen/ADHTG/Diab.mel.
A Männer/ADHTG/Diab.mel.	0,05 < p	0,05 < p
D Frauen/SHTG/Diab.mel.	0,05 < p	0,05 < p

Kein statistisch signifikanter Unterschied der BG ergab sich zwischen den Gruppen A und C, B und D, A und B, C und D (Wilcoxon-Test für 2 Stichproben).

In jeder Gruppe von Patienten wurde die Korrelation des BMI zu den TG, zu den CHOL, zu den BG und der BG zu den TG geprüft. Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman (R) wurden berechnet, um einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Meßwerten nachzuweisen (Tabellen 18, 19, 20, 21).

TABELLE 18

GRUPPE A
(Männer/ADHTG/Diab.mel.)

	R	P
BMI - TG	-0,6	0,05 <
BMI - CHOL	+0,3	0,05 <
BMI - BG	-0,3	0,05 <
BG - TG	-0,1	0,05 <

Die Korrelationskoeffizienten für die Korrelationen BMI - TG, BMI - BG

und BG - TG sind negativ und positiv für die Korrelation BMI - CHOL. Alle Korrelationen sind nicht statistisch signifikant ($0,05 < p$).

TABELLE 19

GRUPPE B
(Frauen/ADHTG/Diab.mel.)

	R	P
BMI - TG	+0,2	0,05 <
BMI - CHOL	-0,5	0,05 <
BMI - BG	-0,1	0,05 <
BG - TG	+0,03	0,05 <

Die Korrelationen zwischen BMI und TG und zwischen BG und TG sind positiv. Negative Korrelationskoeffizienten ergeben sich zwischen BMI und CHOL und zwischen BMI und BG. Alle Korrelationen sind nicht statistisch signifikant ($0,05 < p$).

TABELLE 20

GRUPPE C
(Männer/SHTG/Diab.mel.)

	R	P
BMI - TG	-0,6	0,05 <
BMI - CHOL	+0,4	0,05 <
BMI - BG	+0,4	0,05 <
BG - TG	-0,4	0,05 <

Die Korrelationskoeffizienten für die Korrelationen BMI - CHOL und BMI - BG sind positiv und für die Korrelationen BMI - TG und BG - TG negativ. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant ($0,1 < p$). Da die Zahl der Patienten in dieser Gruppe nicht ausreichend ist, ist die Prüfung der statistischen Signifikanz nur mit den Signifikanzschranken für $0,05 < p < 0,1$ möglich.

TABELLE 21

GRUPPE D
(Frauen/SHTG/Diab.mel.)

	R	P
BMI - TG	-0,2	0,05 <
BMI - CHOL	-0,4	0,05 <
BMI - BG	-0,5	0,05 <
BG - TG	-0,1	0,05 <

Alle Korrelationskoeffizienten sind in dieser Gruppe von Patienten negativ. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant ($0,05 < p$).

DISKUSSION

Eine Hypertriglyceridämie kommt häufig bei Diabetes mellitus vor und sie ist oft das Ergebnis eines schlecht eingestellten Kohlenhydratstoffwechsels und eines Insulinmangels. Unmittelbare Folge des Insulinmangels ist die Aktivitätsminderung der Lipoproteinlipase (3), die zu einer Hypertriglyceridämie führt. In diesen Fällen ist die Fettstoffwechselstörung nach der ausreichenden Behandlung des Diabetes mellitus nicht mehr nachweisbar.

Es gibt jedoch Patienten, die trotz der guten Einstellung des Diabetes mellitus eine Hypertriglyceridämie aufweisen. Andererseits wurde die vermehrte Häufigkeit des Diabetes mellitus (wenn man als Diabetes mellitus auch einen pathologischen oralen Glukose-Toleranztest bezeichnet) bei primären Hypertriglyceridämien (17), (20), (38) beschrieben. Viele Autoren versuchten die wechselseitigen Beziehungen zwischen dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG) und dem Diabetes mellitus, zu erforschen. Fredrickson et al. (1967) (17) und Glueck et al. (1969) (20) postulieren, daß beide Störungen den gleichen genetischen Defekt haben könnten. Andererseits stimmen Brunzell et al. (1974) (9), (1975) (8) und Maruham (1983) (32) überein, daß beide Stoffwechselstörungen getrennte genetische Defekte haben müssten.

Das Untersuchungsobjekt dieser Studien [(8), (9), (32)] waren Patienten mit dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG), von denen einige auch Diabetes mellitus hatten. Die nicht unterschiedliche Häufigkeit des Diabetes mellitus zwischen den normolipämischen und den hyperlipämischen Familienangehörigen war das Kriterium für die Äußerung der Erbgangshypothese.

Im Gegenteil zu den vorerwähnten Studien gingen wir bei unserer Untersuchung von Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus und Hypertriglyceridämie aus. Bei diesen Patienten wurde die Häufigkeit des autosomal dominanten Typs der Hypertriglyceridämie (ADHTG) untersucht.

Auf den ADHTG ist die Hypertriglyceridämie bei 7/15 (46,7%) der Diabetiker dieser Studie zurückzuführen. An der sporadischen Hypertriglyceridämie (SHTG) leidet 8/15 (53,3%) der Diabetiker. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus (definiert als Hyperglykämie, Glukosurie) bei den Familienangehörigen mit ADHTG ist 5/15 (33,3%). Im Vergleich zu der Häufigkeit des Diabetes mellitus in der gesamten Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland [2%-3%, (35)] ist die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Patienten mit ADHTG elf- bis sechzehnmal größer. Dieses Ergebnis zeigt, daß enge Beziehungen zwischen diesem Typ von Diabetes mellitus und der ADHTG vorliegen.

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus ist bei den normolipämischen und den hyperlipämischen Familienangehörigen der Propositi mit ADHTG nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 7). Obwohl in dieser Arbeit eine andere Methodik verwendet wurde, stimmt dieses Ergebnis mit den Ergebnissen von *Brunzell* und *Maruhama* vollständig überein. Aufgrund dieses Ergebnisses postulieren beide Autoren, daß beide Stoffwechselstörungen nicht zusammen vererbt werden könnten, wie *Fredrickson* und *Glueck* behaupteten. Für *Brunzell* und *Maruhama* sollten beide Störungen getrennte genetische Defekte haben.

Die Prävalenz des Diabetes mellitus bei den normolipämischen und den hyperlipämischen Familienangehörigen der Propositi mit ADHTG wurde in dieser Arbeit geprüft, damit die gewonnenen Ergebnisse mit denen von *Brunzell* und *Maruhama* verglichen werden können. Wir halten aber das Ergebnis dieses Vergleiches für nicht aussagefähig, da die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bei den hyperlipämischen Patienten eine andere biochemische Grundlage als bei den normolipämischen Patienten zu haben scheint. Bei den normolipämischen Patienten liegt hauptsächlich ein Insulinmangel vor (absolut oder relativ) (53). Bei den hyperlipämischen Patienten besteht dagegen ein erhöhter Insulinspiegel (17), (20), (33). Eine kohlenhydratreiche Ernährung steigert bei Patienten mit Insulinmangel die Blutglukosewerte (10) und die Triglyceridwerte (6). Bei Patienten ohne Insulinmangel sinken dagegen die Blutglukosewerte (10), und die Triglyceridwerte steigen nicht (47). Von anderen Autoren (41) wurde auch eine negative Korrelation zwischen Blutglukose und

Triglyceridwerte bei Diabetikern mit Hypertriglyceridämie nach einer kohlenhydratreichen Ernährung beschrieben, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Wenn die Häufigkeit des Diabetes mellitus zwischen hyperlipämischen und normolipämischen Patienten verglichen wird, besteht die Gefahr des Vergleiches der Häufigkeit zweier verschiedener hyperglykämischer Zustände.

Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit auch Patienten mit Hypertriglyceridämie als Vergleichsgruppe verwendet, bei denen jedoch die Fettstoffwechselstörung weder sekundär noch familiär ist. Die Gruppe der Patienten, die dieses Kriterium erfüllt, sind die Familienangehörigen mit der sporadischen Hypertriglyceridämie (SHTG). Die Häufigkeit des Diabetes mellitus wurde bei den Familienangehörigen mit ADHTG und denen mit SHTG verglichen (Tabelle 8). Da das Ergebnis statistisch nicht signifikant ist, scheint unwahrscheinlich, daß der Diabetes mellitus den gleichen genetischen Defekt wie der ADHTG hat.

Wenn die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den Familienangehörigen mit ADHTG und denen mit SHTG verglichen wird, wird vorausgesetzt, daß der genetische Defekt nur zwei phänotypische Äußerungen hat, als Hypertriglyceridämie oder als Hypertriglyceridämie mit Diabetes mellitus und sich nicht als Diabetes mellitus ohne Hypertriglyceridämie äußern kann. Die Möglichkeit, daß sich der genetische Defekt auch als Diabetes mellitus ohne Hypertriglyceridämie äußert, wurde in dieser Arbeit überprüft. Anlaß für diese Annahme war die Diskrepanz zwischen der erwarteten (50%) und der beobachteten ($\approx 40\%$) Häufigkeit des ADHTG zwischen den Verwandten ersten Grades der heterozygoten Träger des Gens (hundertprozentige Penetranz bei eineiigen Zwillingen) (10). Als Erklärung dafür könnte dienen, daß sich bei einigen Verwandten der genetische Defekt mit Diabetes mellitus ohne Hyperlipoproteinämie äußerte, und darum wurden diese Patienten nicht in der statistischen Analyse der Ergebnisse erfaßt. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus wurde bei allen Familienangehörigen (hyperlipämischen und normolipämischen) der Propositi mit ADHTG und denen der Propositi mit SHTG verglichen (Tabelle 9), damit auch die Patienten, bei denen sich der genetische Defekt des ADHTG nur in Diabetes mellitus äußert, erfaßt

werden. Da das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist, ist nicht wahrscheinlich, daß beide Störungen den gleichen genetischen Defekt haben, der sich zusätzlich als Diabetes mellitus ohne Hypertriglyceridämie äußern kann.

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus ist bei den Patienten mit dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG) elf- bis sechzehnmal größer als in der allgemeinen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. Darüber hinaus ist die Hypertriglyceridämie bei gut eingestellten Diabetikern fast in der Hälfte der Fälle auf den ADHTG zurückzuführen. Die engen Beziehungen des ADHTG zu dem Diabetes mellitus können nicht durch die Vererbung eines einzigen genetischen Defektes erklärt werden. Folgende Tatsachen sprechen dafür.

1. Die Häufigkeit dieses Typs von Diabetes mellitus ist bei den Familienangehörigen [hyperlipämischen (Tabelle 8) oder hyperlipämischen und normolipämischen (Tabelle 9)] der Propositi mit ADHTG und denen mit SHTG nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Wenn der Diabetes mellitus den gleichen genetischen Defekt wie der ADHTG hätte, sollten die Familienangehörige der Propositi mit ADHTG häufiger als die der Propositi mit SHTG an Diabetes mellitus leiden.
2. Aus den Stammbäumen ist festzustellen, daß nur vereinzelte Familienangehörige an Diabetes mellitus leiden. Eine direkte Übertragung des Diabetes mellitus auf Familienangehörige ist nicht nachweisbar. Einzige Ausnahme ist der Fall der familiären Hypertriglyceridämie. In dieser Familie sind drei Frauen, Verwandte ersten Grades aus drei Generationen, von beiden Störungen betroffen. Dieses Ergebnis wird später diskutiert.

Die Hypothese der getrennten Erbgänge von *Brunzell* und *Maruham* ist ebenso unwahrscheinlich. Nach dieser Hypothese ist das gleichzeitige Vorkommen beider genetischen Defekte, mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,0003 (0,01 Wahrscheinlichkeit des ADHTG X 0,03 Wahrscheinlichkeit des Diabetes mellitus) nur zufällig. In dieser Arbeit wurde eine Wahrscheinlichkeit von 0,0033 (0,01 Wahrscheinlichkeit des ADHTG X 0,33 Wahrscheinlichkeit des Diabetes mellitus bei dem ADHTG) festgestellt, die elfmal größer ist, als die, die zu erwarten wäre, wenn beide

Störungen getrennte genetische Defekte hätten. Daraus folgt, daß der Diabetes mellitus bei dem ADHTG keinen getrennten genetischen Defekt haben kann.

In dieser Arbeit wurde bis jetzt nachgewiesen, daß der Diabetes mellitus weder den gleichen genetischen Defekt wie der ADHTG noch einen getrennten genetischen Defekt haben kann. Das Vorkommen des Diabetes mellitus bei dem ADHTG ist wahrscheinlich nicht durch einen genetischen Defekt bedingt, sondern ein Symptom des ADHTG, das sich unter bestimmten Bedingungen äußert. Die biochemischen Grundlagen des Diabetes mellitus bei dem ADHTG sind bis heute nicht geklärt. Der Insulinspiegel ist in den meisten Fällen erhöht (20), (32), (33), (38), kann aber auch normal oder niedrig sein (20). Die Beziehungen zwischen ADHTG und Insulinkonzentration und besonders die Beziehung zu der Hyperinsulinämie sind wissenschaftlich nicht geklärt. Die Insulinresistenz, auf der die Hyperinsulinämie beruht (20), (38), kann nicht eindeutig erklärt werden. Es wird postuliert (49), daß die Hypertriglyceridämie die Sekretion von Insulin stimuliert, und die daraus folgende chronische Hyperinsulinämie zu Insulinresistenz führt. Unklar ist, ob auch bei den Patienten mit normalem Insulinspiegel Insulinresistenz vorliegen könnte, und wie sie in diesem Fall erklärbar wäre. Unklar bleibt auch, ob der Insulinmangel Folge des ADHTG ist oder eine andere Ursache hat. Viele unbeantwortete Frage bleiben auch im Hinblick auf die Bedingungen, unter denen der Diabetes mellitus bei dem ADHTG auftritt.

Das Übergewicht scheint eine wesentliche Bedingung für das Vorkommen des Diabetes mellitus bei dem ADHTG darzustellen. Es kann nicht nur zu einer Entgleisung des Kohlenhydratstoffwechsels führen, sondern auch die Fettstoffwechselstörung verschlechtern (7), (20), (29). Die geringe Zahl der Patienten mit ADHTG erlaubt uns nicht den nach Altersgruppen und Geschlecht getrennten Vergleich des BMI zwischen den Patienten mit Diabetes mellitus und denen ohne Diabetes mellitus. Es scheint jedoch, daß die Patienten mit ADHTG und Diabetes mellitus übergewichtiger sind als die Patienten mit ADHTG und ohne Diabetes mellitus, da der Mittelwert des Body-Mass-Indexes (MW: 27,7, SE: $\pm 1,8$) bei den Diabetikern (Alter > 20J) größer als der Mittelwert des Body-Mass-Indexes (MW: 26,3,

SE: $\pm 1,8$) bei den nicht Diabetikern (Alter $> 20J$) ist. Offen bleibt, warum einige Patienten mit ADHTG trotz des Übergewichtes nicht an Diabetes mellitus leiden.

Das Geschlecht scheint ebenfalls einen Einfluß auf die Manifestation des Diabetes mellitus zu haben. Die Frauen mit ADHTG leiden öfter an Diabetes mellitus als die Männer (24), ohne daß jedoch die Häufigkeit des ADHTG statistisch signifikant unterschiedlich ist (Tabelle 11). Es scheint, daß das weibliche Geschlecht das Vorkommen des Diabetes mellitus bei dem ADHTG begünstigt. Diese Tatsache könnte auch die anscheinend direkte Übertragung des Diabetes mellitus bei dem Fall der ADHTG erklären, da alle betroffene Personen Frauen sind. Bis heute wurde nicht geklärt, ob der hormonelle Status die Ursache ist, die eine Entgleisung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Frauen mit ADHTG hervorruft. Darüber hinaus wurde von Maruhama et al. (33) postuliert, daß die Fettleber bei Patienten mit ADHTG eine wesentliche Bedingung darstellt, die Diabetes mellitus und Hyperinsulinämie hervorrufen kann.

Dieser Arbeit nach ist die Hypertriglyceridämie bei gut eingestellten Diabetikern in 46,7% der Fälle auf den ADHTG zurückzuführen. In den übrigen Fällen ist eine SHTG nachweisbar. Wir halten es für interessant, ob und wie sich die Diabetiker mit ADHTG von denen mit SHTG unterscheiden, und in welcher Gruppe von Patienten das Arterioskleroserisiko größer ist. Aus diesem Grund wurden wichtige metabolische Parameter wie der Body-Mass-Index (BMI), die Triglyceridwerte (TG), die Cholesterinwerte (CHOL) und die Blutglukosewerte (BG) bei Diabetikern (Männer und Frauen) mit ADHTG und bei Diabetikern (Männer und Frauen) mit SHTG verglichen (Tabellen 12 bis 21).

Beide Gruppen von Patienten (Diabetiker mit ADHTG und Diabetiker mit SHTG) haben folgende Gemeinsamkeiten:

1. Keinen statistisch signifikanten Unterschied ergibt der Vergleich des Body-Mass-Indexes (BMI) zwischen den Patienten mit Diabetes mellitus und ADHTG (Männer und Frauen) und denen mit Diabetes mellitus und SHTG (Männer und Frauen) (Tabelle 14). Es scheint, daß die Adipositas bei Diabetikern mit Hypertriglyceridämie weder mit

dem Geschlecht noch mit der Familiarität der Hypertriglyceridämie assoziiert ist.

2. Die Korrelationen BMI - TG, BMI - CHOL, BMI - BG sind bei den Diabetikern (Männer und Frauen) mit ADHTG und bei den Diabetikern (Männer und Frauen) mit SHTG nicht statistisch signifikant (Tabellen 18, 19, 20, 21). Zu den gleichen Ergebnissen sind auch andere Autoren (1), (2), (16), (39), (41), (48) und (55) gekommen. Obwohl die Adipositas nicht mit den Triglyceridwerten (TG), Cholesterinwerten (CHOL) und Blutglukosewerten (BG) korreliert, postulieren die vorerwähnten Autoren, daß die Gewichtsreduktion zu statistisch signifikanten Senkungen der Triglyceridwerte (TG), der Cholesterinwerte (CHOL) und der Blutglukosewerte (BG) führt.
3. Keinen statistisch signifikanten Unterschied ergibt der Vergleich der Triglyceridwerte (TG) (Tabelle 15) und der Blutglukosewerte (BG) (Tabelle 17) zwischen den Patienten mit Diabetes mellitus und ADHTG (Männer und Frauen) und denen mit Diabetes mellitus und SHTG (Männer und Frauen). Bei Diabetikern mit Hypertriglyceridämie scheinen sowohl die Triglyceridwerte (TG) als auch die Blutglukosewerte (BG) weder vom Geschlecht noch von der Familiarität der Hypertriglyceridämie abzuhängen.
4. Die Korrelation BG - TG ist bei den Diabetikern (Männer und Frauen) mit ADHTG und bei den Diabetikern (Männer und Frauen) mit SHTG nicht statistisch signifikant (Tabellen 18, 19, 20, 21). Zu den gleichen Ergebnissen sind auch andere Autoren sowohl bei dem ADHTG (20), (33) als auch bei der SHTG (39), (41) gekommen.
5. Bei den Diabetikern sind die Cholesterinwerte (CHOL) zwischen den Männern mit ADHTG und denen mit SHTG nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 16). Das gleiche Ergebnis zeigt sich sowohl bei den Männern mit ADHTG und den Frauen mit ADHTG als auch bei den Männern mit SHTG und den Frauen mit SHTG. Es scheint, daß die Cholesterinwerte (CHOL) vom Geschlecht unabhängig sind. Zusätzlich

sind wahrscheinlich bei Männern die Cholesterinwerte (CHOL) von der familiären Kausalität der Hypertriglyceridämie unabhängig.

Die Diabetiker mit ADHTG unterscheiden sich von den Diabetikern mit SHTG durch die folgenden Punkte:

1. Die unterschiedliche Häufigkeit der Lipoproteinstmuster nach *Fredrickson* und *Lees* ist bei den Propositi mit ADHTG und denen mit SHTG nicht statistisch signifikant (Tabelle 10). In Anbetracht der relativ geringen Zahl der Patienten und des grenzwertigen p-Wertes ($p=0,055$) sollte dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden. Bei den Propositi mit ADHTG tritt in 85% der Fälle eine Hyperlipoproteinämie Typ IV auf. Bei den Propositi mit SHTG kommt dagegen hauptsächlich eine Hyperlipoproteinämie Typ V (50%) und nur in 25% der Fälle eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IV vor. Zusätzlich ist bei den Familienangehörigen mit Diabetes mellitus und ADHTG die Häufigkeit einer Hyperlipoproteinämie Typ IV 80% und vergleichbar mit der Häufigkeit der Hyperlipoproteinämie Typ IV bei den Propositi mit ADHTG (85%). Es scheint, daß ein Zusammenhang zwischen der phänotypischen Äußerung der Hypertriglyceridämie (Phänotypen nach *Fredrickson* und *Lees*) bei Diabetes mellitus und der Familiarität der Hypertriglyceridämie vorliegen könnte. Da die Häufigkeit des ADHTG (47%) fast gleich mit der Häufigkeit der SHTG (53%) bei gut eingestellten Diabetikern mit Hypertriglyceridämie ist, folgt, daß $75\% [100\% \times 80 \div (80+25)]$ der gut eingestellten Diabetiker mit Hyperlipoproteinämie Typ IV an ADHTG leiden.
2. Statistisch signifikant niedriger sind die Cholesterinwerte (CHOL) bei den Frauen mit Diabetes mellitus und ADHTG als bei Frauen mit Diabetes mellitus und SHTG (Tabelle 16). Da das durchschnittliche Alter in beiden Gruppen von Patienten sehr ähnlich ist (MW: 58,57J, SE: $\pm 5,81J$ bei Frauen mit Diabetes mellitus und ADHTG - MW: 58,40J, SE: $\pm 6,35J$ bei Frauen mit Diabetes mellitus und SHTG), ist anzunehmen, daß kein starker Unterschied in der Altersverteilung dieses Ergebnis beeinflusst. Die Interpretation dieses Befundes bleibt offen. Das Geschlecht allein scheint hier nicht die entscheidende Rolle zu spielen, da kein Unterschied zwischen Männern

und Frauen mit ADHTG und zwischen Männern und Frauen mit SHTG vorliegt. Die Familiarität der Hypertriglyceridämie scheint bei den Männern keine Rolle zu spielen, da es keinen Unterschied in der Cholesterinkonzentration bei den Männern mit ADHTG und bei denen mit SHTG gibt. Bei Frauen scheint dagegen die Familiarität der Hypertriglyceridämie mit niedrigeren Cholesterinwerten (CHOL) zu korrelieren. Wie schon erwähnt wurde, leiden Frauen mit ADHTG öfter als Männer an Diabetes mellitus. Als Erklärung für diese Tatsachen konnte postuliert werden, daß der hormonelle Status einerseits bei dem ADHTG den Kohlenhydratstoffwechsel anfällig macht und den Cholesterinstoffwechsel positiv beeinflußt und andererseits bei der SHTG den Cholesterinstoffwechsel verschlechtert. Jedoch scheint der positive (bei dem ADHTG) und der negative (bei der SHTG) Einfluß des weiblichen Geschlechtes auf dem Cholesterinstoffwechsel nicht ausgeprägt zu sein, so daß kein Unterschied zwischen Männern und Frauen mit ADHTG und zwischen Männern und Frauen mit SHTG vorliegt. Ein Unterschied ist nur dann nachweisbar, wenn die beiden unterschiedlichen Richtungen (Frauen mit ADHTG und SHTG) untereinander verglichen werden. Ob zusammen mit der Cholesterinkonzentration das Arterioskleroserisiko bei Frauen mit ADHTG abnimmt oder bei Frauen mit SHTG zunimmt, bleibt weiteren Studien vorbehalten.

Es bleiben noch viele Fragen zur Pathogenese der Arteriosklerose offen. Ein großer Fortschritt war die Feststellung von Faktoren, die das vorzeitige Vorkommen der Arteriosklerose begünstigen. Die Störungen des Fettstoffwechsels und der Diabetes mellitus werden als wesentliche Risikofaktoren angesehen. Auf dem Gebiet der biochemischen Grundlagen beider Störungen bleiben noch viele unbeantwortete Fragen, welche die Beziehungen beider Krankheiten zueinander und zu der Arteriosklerose verständlich machen können. Nach dieser Arbeit ist die Hypertriglyceridämie bei gut eingestellten Diabetikern fast gleich häufig auf einen ADHTG und auf eine SHTG zurückzuführen. Es scheint sinnvoll abzuklären, welche Gruppe von Diabetikern von der Arteriosklerose besonders gefährdet ist und welche Maßnahmen das Arterioskleroserisiko vermindern können.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Beziehungen zwischen dem autosomal dominanten Typ der Hypertriglyceridämie (ADHTG) und dem Diabetes mellitus ist das Thema dieser Arbeit. *Fredrickson* et al. (1967) (17) und *Glueck* et al. (1969) (20) postulieren, daß beide Störungen den gleichen genetischen Defekt haben könnten. Ihre Hypothese beruht auf dem häufig gestörten oralen Glukose-Toleranztest bei Patienten mit ADHTG. Jedoch ist der Vergleich zu der Häufigkeit des gestörten oralen Glukose-Toleranztestes in der normalen Bevölkerung nicht möglich, da auf Grund der unterschiedlichen Methodik und Referenzbereiche keine genauen und zuverlässigen Angaben vorliegen.

Andererseits postulieren *Brunzell* et al. (1974) (9), (1975) (8) und *Maruham* (1983) (32), daß beide Störungen getrennte genetische Defekte haben müssten, da die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den normolipämischen und bei den hyperlipämischen (ADHTG) Familienangehörigen von Propositi mit ADHTG nicht statistisch signifikant unterschiedlich war. Als diagnostisches Kriterium des Diabetes mellitus verwendeten sie jedoch eine Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin.

Um zu prüfen, ob eine vermehrte Häufigkeit des Diabetes mellitus bei Patienten mit ADHTG vorliegt, wurde die gebräuchliche Definition des Diabetes mellitus (Hyperglykämie, Glukosurie) verwendet. Nach dieser Definition ist der Diabetes mellitus bei Patienten mit ADHTG elf- bis sechzehnmal häufiger als in der gesamten Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. Diese engen Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und ADHTG können jedoch nicht auf die Vererbung des gleichen genetischen Defektes zurückgeführt werden, da die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den Familienangehörigen der Propositi mit ADHTG nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zu denen der Propositi mit der sporadischen Hypertriglyceridämie (SHTG) war. Wie aus den Stammbäumen zu entnehmen ist, leiden an Diabetes mellitus nur vereinzelte Familienangehörige, ohne daß eine direkte Übertragung nachweisbar ist. Das häufige Vorkommen des Diabetes mellitus bei Patienten mit ADHTG ist wahrschein-

lich nur eine begleitende Störung, die unter bestimmten Bedingungen auftritt. Das Übergewicht, das Geschlecht und die Fettleber sind einige davon.

Zusätzlich wurde geprüft, ob und wie sich die Diabetiker mit ADHTG von den Diabetikern mit SHTG unterscheiden. Wichtige metabolische Parameter, wie der Body-Mass-Index (BMI), die Triglyceridwerte (TG), Cholesterinwerte (CHOL) und die Glukosewerte (BG), unterscheiden sich nicht statistisch signifikant bei den Diabetikern mit ADHTG und bei denen mit SHTG. Einzige Ausnahme sind die Cholesterinwerte bei Frauen. Frauen mit Diabetes mellitus und ADHTG haben statistisch signifikant niedrigere Cholesterinwerte als die mit SHTG. Statistisch nicht signifikant waren die Korrelationen der metabolischen Parameter (BMI-TG, BMI-CHOL, BMI-BG, BG-TG) in beiden Gruppen von Diabetikern. Bei 75% der gut eingestellten Diabetiker mit Hyperlipoproteinämie Typ IV nach *Fredrickson* und *Lees* ist der autosomal dominante Typ der Hypertriglyceridämie nachweisbar.

STAMMBÄUME

Erläuterungen



Mann



Frau



Gestorben



Nicht untersucht



Keine Hyperlipoproteinämie



Hyperlipoproteinämie Typ IIa



Hyperlipoproteinämie Typ IIb



Hyperlipoproteinämie Typ IV



Hyperlipoproteinämie Typ V



Propositus



Diabetes mellitus

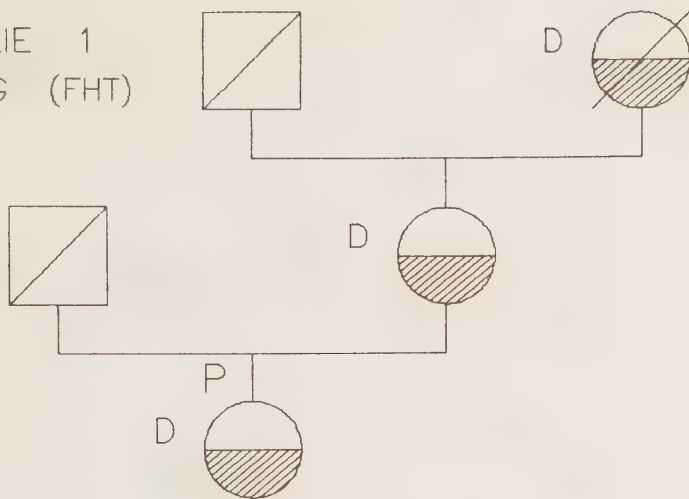
ADHTG: Autosomal dominanter Typ der Hypertriglyceridämie

FHT: Familiäre Hypertriglyceridämie

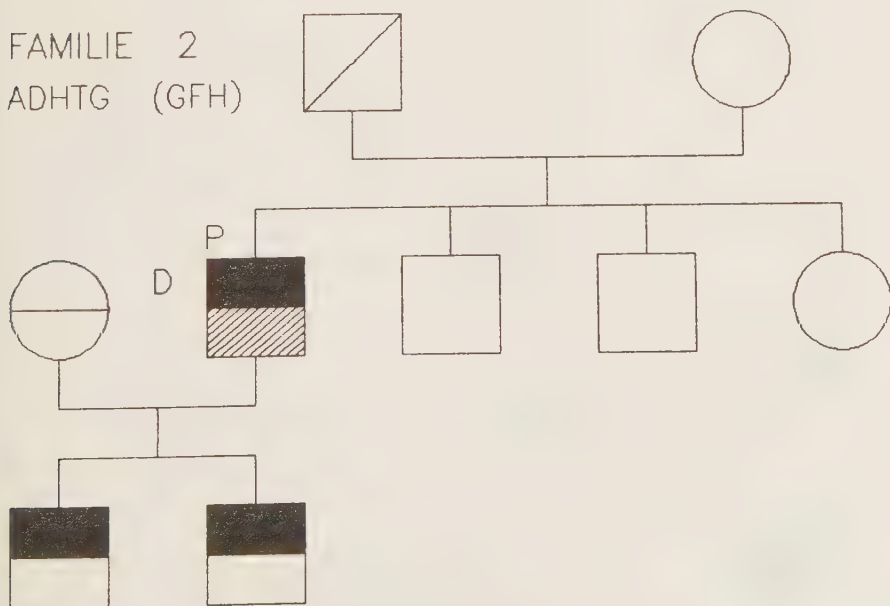
GFH: Gemischte familiäre Hyperlipidämie

SHTG: Sporadische Hypertriglyceridämie

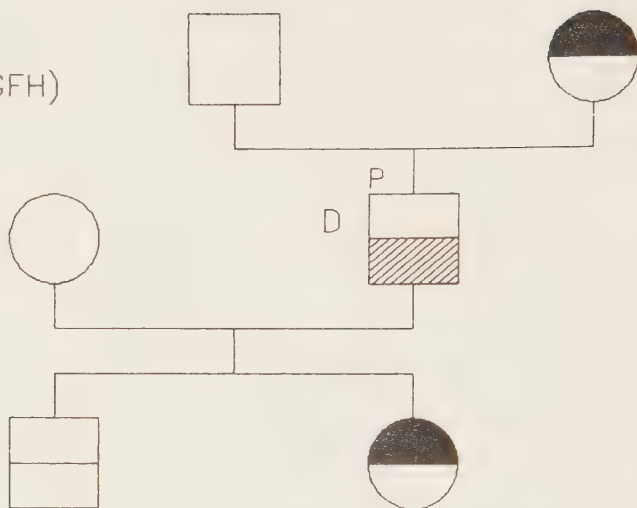
FAMILIE 1
ADHTG (FHT)



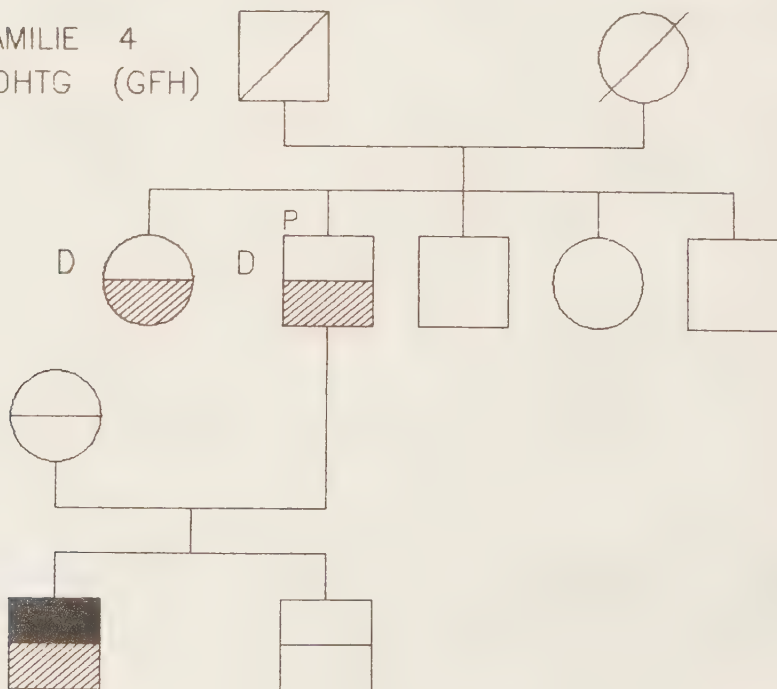
FAMILIE 2
ADHTG (GFH)



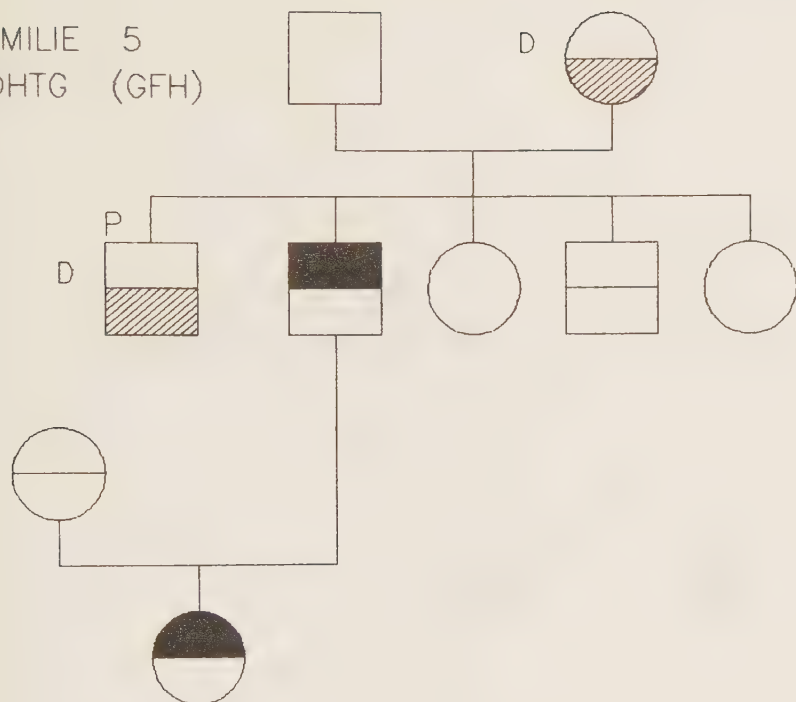
FAMILIE 3
ADHTG (GFH)



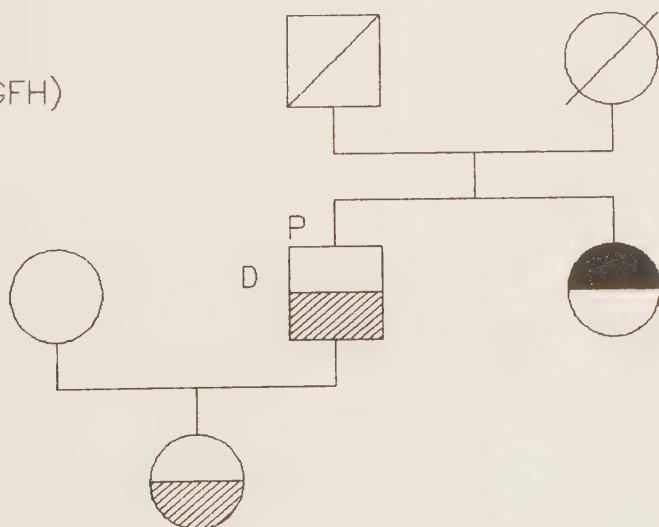
FAMILIE 4
ADHTG (GFH)



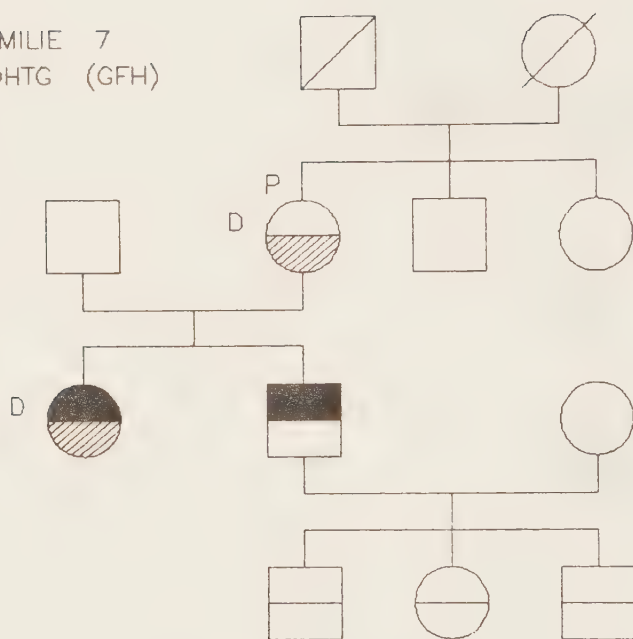
FAMILIE 5
ADHTG (GFH)



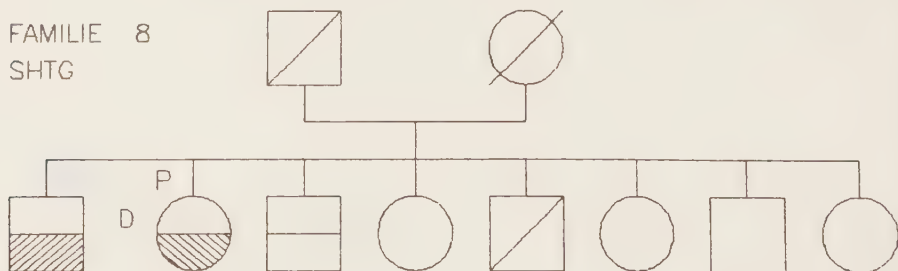
FAMILIE 6
ADHTG (GFH)



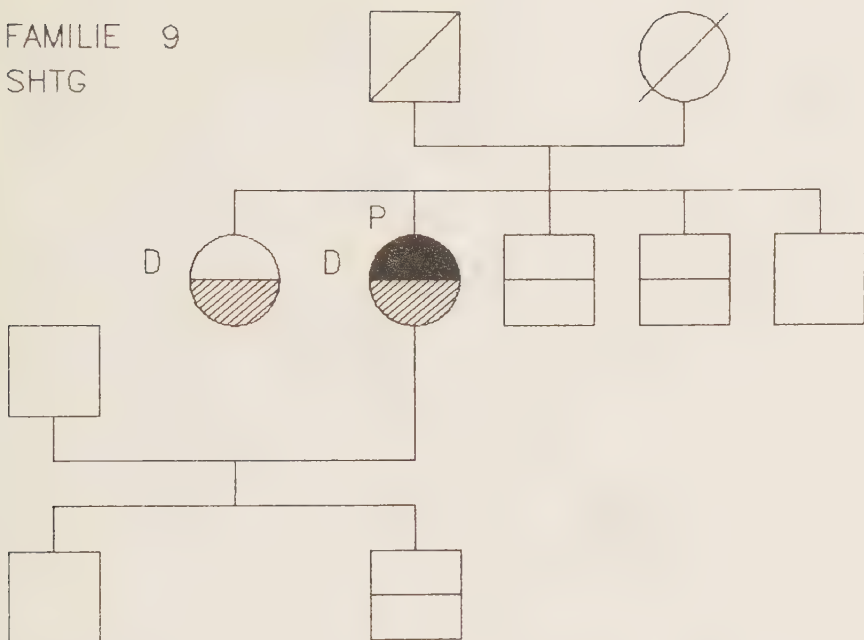
FAMILIE 7
ADHTG (GFH)



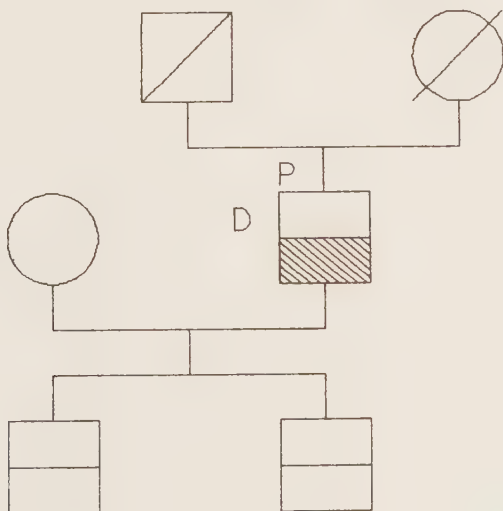
FAMILIE 8
SHTG



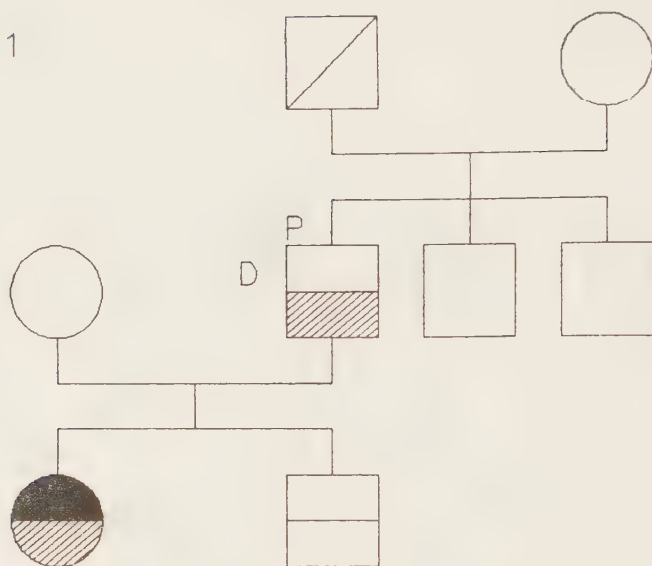
FAMILIE 9
SHTG



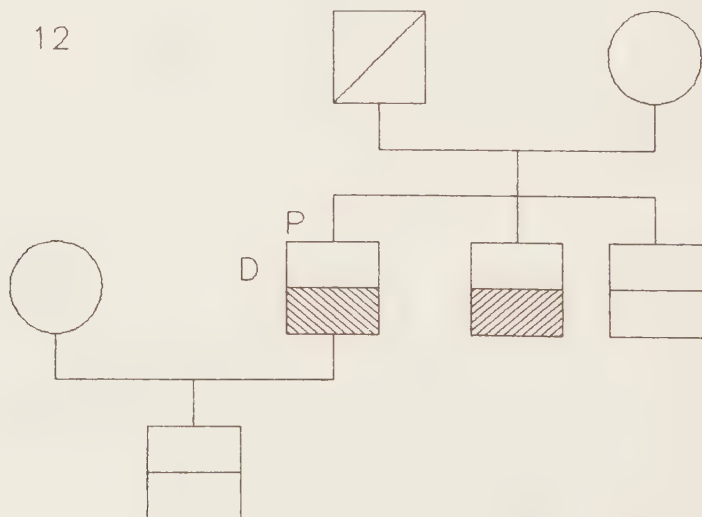
FAMILIE 10
SHTG



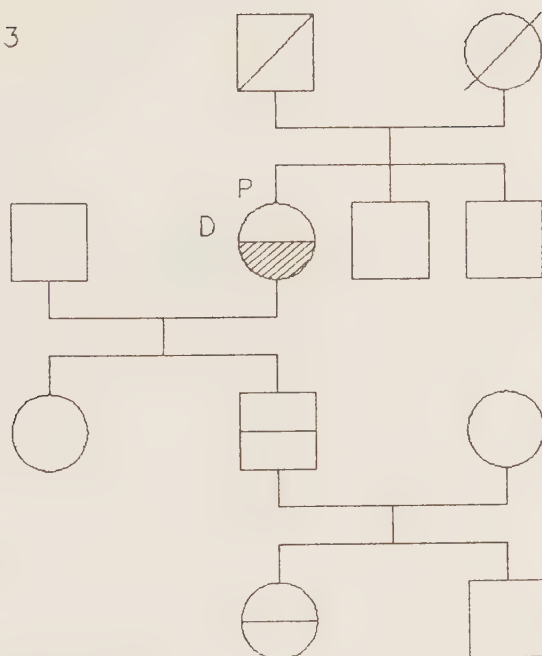
FAMILIE 11
SHTG



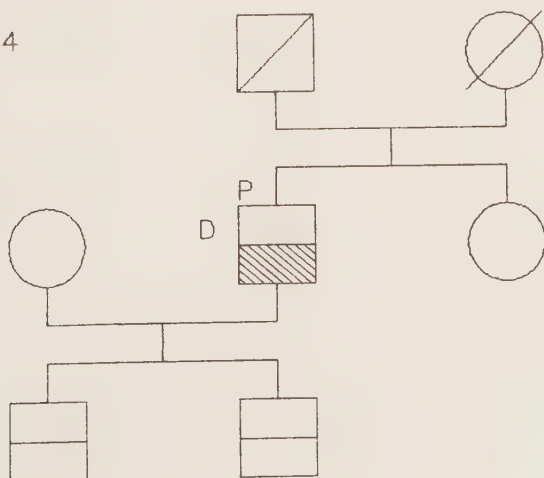
FAMILIE 12
SHTG



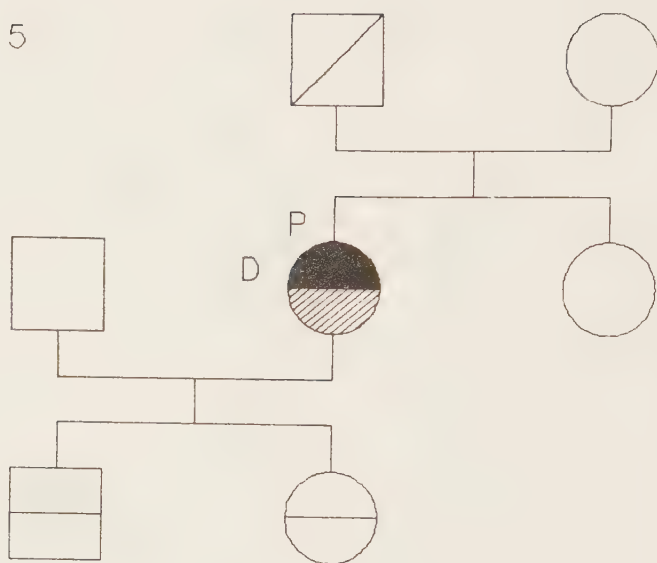
FAMILIE 13
SHTG



FAMILIE 14
SHTG



FAMILIE 15
SHTG



DATENBOGEN

NAME:

GESCHLECHT:

GEBURTSDATUM:

DIABETES MELLITUS TYP:

HYPERLIPOPROTEINÄMIE TYP:

DATUM:

DATUM

Body-Mass-Index	
Alkoholkonsum	
Lebererkrankungen	
Cholestase	
Schilddrüsenerkrankungen	
Nierenerkrankungen	
Paraproteinämien	
Medikamente	

CHOL			
TG			
Chylomikronen			
VLDL			
IDL			
LDL			
HDL			
Blutglukose			

FAMILIENANGEHÖRIGE

	VATER	MUTTER	BRÜDER	SCHWESTERN	SÖHNE	TÖCHTER
Geburtsdatum						
Body-Mass-Index						
Diabetes mellitus						
Alkoholkonsum						
Lebererkrankungen						
Cholestase						
Schilddrüsenerkrankungen						
Nierenerkrankungen						
Paraproteinämien						
Medikamente						
CHOL						
TG						
Hyperlipoproteinämie Typ						
Blutglukose (bei Diabetikern)						

BEMERKUNGEN:

LITERATUR

1. Abrams, M.E., Jarrett, R.J., Keen, H., Bayns, D.R., Crossley, J.N.: Oral Glucose Tolerance and Related Factors in a Normal Population Sample. *Br. Med. J.* 1, 599 (1969).
2. Bagdade, J.D., Bierman, E.L., Porte, D.Jr.: Influence of Obesity on the Relationship Between Insulin and Triglyceride Levels in Endogenous Hypertriglyceridemia. *Diabetes* 20, 664 (1971).
3. Bagdade, J.D., Porte, D., Bierman, E.L.: Diabetic Lipemia. A Form of Acquired Fat-Induced Lipemia. *New Engl. J. Med.* 276, 427 (1967).
4. Banauch, D., Brümmer, W., Ebeling, W., Metz, H., Rindfrey, H., Lang, H., Leybold, K., Rick, W.: Eine Glucose-Dehydrogenase für die Glucose-Bestimmung in Körperflüssigkeiten. *Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem.* 13, 101 (1975).
5. Bauer, M.L.: Characteristics of Persons with Diabetes. National Center for Health Statistics. *US Public Health Service Publication No 1000, Series 11, No 2, Washington, D.C., 1967.*
6. Bierman, E.L., Hamlin J.T.: The Hyperlipemic Effect of a Low-Fat, High-Carbohydrate Diet in Diabetic Subjects. *Diabetes* 10, 432 (1961).
7. Bierman, E.L., Porte, D.P.Jr.: Carbohydrate Intolerance and Lipemia. *Ann. Intern. Med.* 68, 926 (1968).
8. Brunzell, J.D., Hazzard, W.R., Motulsky, A.G., Bierman, E.L.: Evidence for Diabetes Mellitus and Genetic Forms of Hypertriglyceridemia as Independent Entities. *Metabolism* 24, 1115 (1975).
9. Brunzell, J.D., Hazzard, W.R., Motulsky, A.G., Bierman, E.L.: Prevalence of Diabetes in Hypertriglyceridemia. *Diabetes* 23, (Suppl. 1), 351 (1974).
10. Brunzell, J.D., Lerner, R.L., Porte, Jr.D., Bierman, E.L.: Effect of a Fat Free, High Carbohydrate Diet on Diabetic Subjects with Fasting Hyperglycemia. *Diabetes* 23, 138 (1974).
11. Burstein, M., Scholnick, M.F., Morfin, R.: Rapid Methods for the Isolation of Lipoproteins from Human Serum by Precipitation with Polyanions. *J. of Lipid Res.* 11, 583 (1970).

12. DeFronzo, R., Deibert, D., Hendler, R., Felig, P., Soman, V.: Insulin Sensitivity and Insulin Binding to Monocytes in Maturity Onset Diabetes. *J. Clin. Invest.* **63**, 939 (1979).
13. Fajans, S.S., Floyd, J.C.Jr., Pek, S., et al.: The Course of Asymptomatic Diabetes in Young People, as Determined by Levels of Blood Glucose and Plasma Insulin. *Trans. Assoc. Am Phys.* **82**, 211 (1969).
14. Fajans, S.S., Floyd, J.C., Tattersall, R.B., et al.: The Various Faces of Diabetes in the Young. *Arch. Intern. Med.* **136**, 194 (1976).
15. Fallat, R.W., Glueck, C.J.: Familial and Acquired Type V Hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* **23**, 41 (1976).
16. Ford, S., Bozian, R.C., Knowles, H.Jr.: Interactions of Obesity and Glucose and Insulin Levels in Hypertriglyceridemia. *Am. J. Clin. Nutr.* **21**, 904 (1968).
17. Fredrickson, D.S., Levy, R.I., Lees, R.S.: Fat Transport in Lipoproteins - An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders. *New Engl. J. Med.* **276**, 273 (1967).
18. Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S.: Estimation of Plasma Low Density Lipoprotein Cholesterol Concentration Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **18**, 499 (1972).
19. Given, B.D., Mako, M.E., Tager, H.S., Baldwin, D., Markese, J., Rubenstein, A.H., Olefsky, J., Kobayashi, M., Kolterman, O., Poucher, R.: Diabetes due to Secretion of an Abnormal Insulin. *N. Engl. J. Med.* **302**, 129 (1980).
20. Glueck, C.J., Levy, R.I., Fredrickson, D.S.: Immunoreactive Insulin, Glucose Tolerance, and Carbohydrate Inducibility in Types II, III, IV and V Hyperlipoproteinemia. *Diabetes* **18**, 739 (1969).
21. Goldstein, J.L., Hazzard, W.R., Schrott, H.G., Bierman, E.L., Motulsky, A.G.: Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease. -I. Lipid Levels in 500 Survivors of Myocardial Infarction. *J. Clin. Invest.* **52**, 1533 (1973).
22. Goldstein, J.L., Hazzard, W.R., Schrott, H.G., Bierman, E.L., Motulsky, A.G.: Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease. -II. Genetic Analysis of Lipid Levels in 176 Families and Delineation of a New Inherited Disorder, Combined Hyperlipidemia. *J. Clin. Invest.* **52**, 1544 (1973).

23. Goldstein, J.L., Hazzard, W.R., Schrott, H.G., Bierman, E.L., Motulsky, A.G.: Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease. -III. Evaluation of Lipoprotein Phenotypes of 156 Genetically Defined Survivors of Myocardial Infarction. *J. Clin. Invest.* 52, 1569 (1973).
24. Greenberg, B.H., Blackwelder, W.C., Levy, R.I.: Primary Type V Hyperlipoproteinemia. A Descriptive Study in 32 Families. *Ann. Intern. Med.* 87, 526 (1977).
25. Haneda, M., Bergenstal, R., Freidenberg, G., Wishner, W., Blix, P., Provow, S., Polonsky, K., Rubenstein, A.: Familial Diabetes Associated with a Possible Structural Defect in Circulating Insulin. *Diabetes* 31 (Suppl. 2, Abstract 13), 4A (1982).
26. Henze, K., Wallmüller-Strycker, A., Bauer, M., Barth, C., Wolfram, G., Zöllner, M.: Cholesterin und Triglyceride im Serum einer Münchner Bevölkerungsgruppe: Beziehungen zu Alter und Geschlecht. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 19, 1013 (1981).
27. Jowett, N.I., Williams, L.G., Hitman, G.A., Galton, D.J.: Diabetic hypertriglyceridaemia and Related 5' Flanking Polymorphism of the Human Insulin Gene. *Br. Med. J.* 288, 96 (1984).
28. Lees, R.S., Wilson, D.E., Schonfeld, G., Fleet, S.: The Familial Dyslipoproteinemias, in Steinberg, A.G., Bearn, A.G. (eds): *Progress in Medical Genetics*. New York, Grune & Stratton, 1973, vol. 9, p. 237.
29. Levy, R.L., Glueck, C.J.: Hypertriglyceridemia, Diabetes mellitus and Coronary Vessel Disease. *Arch. Intern. Med.* 123, 220 (1969).
30. Lopes-Virella, M.F., Stone, P., Ellis, S., Colwell, J.A.: Cholesterol Determination in High Density Lipoproteins Separated by Three Different Methods. *Clin. Chem.* 23, 882 (1977).
31. Marks, H.H., Krall, L.P., White, P.: Epidemiology and Detection of Diabetes. In: *Diabetes Mellitus*, Vol. 11, ed. by Marble, A., White, P., Bradley, R.F., Krall, L.P., Lea & Febiger, Philadelphia 1971.
32. Maruhama, Y.: Diabetes Mellitus in Familial Hyperlipoproteinemia. *Tohoku J. exp. Med.* 141, (Suppl.), 593 (1983).
33. Maruhama, Y., Abe, R., Okuguchi, F., Oikawa, S., Ohneda, A., Goto, Y.: Interactions of Obesity and Glucose-stimulated Insulin Secretion in Familial Hypertriglyceridemia. *Diabetes* 27, 682 (1978).

34. Mehnert, H., Förster, H.: *Stoffwechselkrankheiten Biochemie und Klinik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970), p. 141.
35. Mehnert, H., Schöffling, K.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1984, p. 56.
36. Mehnert, H., Sewering, H., Reichenstein, W., Vogt, H.: Früherfassung von Diabetikern in München 1967/68. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 2044 (1968).
37. Morrison, J.A., deGroot, I., Edwards, B.K., Kelly, K.A., Rauh, J.L., Mellies, M., Glueck, J.C.: Plasma Cholesterol and Triglyceride Levels in 6775 School Children, Ages 6-17. *Metabolism* **26**, 1199 (1977).
38. Nikkila, E.A.: Familial Lipoprotein Lipase Deficiency and Related Disorders of Chylomicron Metabolism, in Stanbury J.B., Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S., Goldstein J.L., Brown, M.S. (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, 5th Edition, New York, McGraw-Hill Book Co p. 622
39. Olefsky, J., Reaven, G.M., Farquhar, J.W.: Effects of Weight Reduction on Obesity. Studies of Lipid and Carbohydrate Metabolism in Normal and Hyperlipoproteinemic Subjects. *J. Clin. Invest.* **53**, 64 (1974).
40. Reaven, G.M., Greenfield, M.S.: Diabetic Hypertriglyceridemia - Evidence for Three Clinical Syndromes. *Diabetes* **30**, (Suppl. 2), 66 (1981).
41. Reaven, G.M., Lerner, R.L., Stern, M.P., Farquhar, J.W.: Role of Insulin in Endogenous Hypertriglyceridemia. *J. Clin. Invest.* **46**, 11 (1967).
42. Schliack, V.: Die Verbreitung des Diabetes mellitus: Häufigkeit und Vorkommen. Europa und Amerika. In: *Handbuch des Diabetes mellitus*, Bd. II, hrsg. von E.F. Pfeiffer. Lehmanns, München (1971) 333ff.
43. Sharp, C.L., Butterfield, W.J., Keen, H.: Diabetes Survey in Bedford 1962. *Proc. roy. Soc. Med.* **57**, 193 (1964).
44. Siedel, J., Schlumberger, H., Klose, S., Ziegenhorn, J., Wahlefeld, A.W. (Boehringer Mannheim GmbH): Improved Reagent for the Enzymatic Determination of Serum Cholesterol. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **19**, 838 (1981).

45. Spiegelman, M., Marks, H.H.: Age and Sex Variations in the Prevalence and Onset of Diabetes Mellitus. *Amer. J. publ. Hlth.* 36, 26 (1946)
46. Standl, E.: Diabetes mellitus, in: Klaus, D., Tetzloff, D., Vogler, W. (eds): *Praxis der Allgemeinmedizin*, Bd. 15, Hepp, K.D (eds) Stoffwechselerkrankungen und Endokrinologie, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1986, p. 16.
47. Stone, D.B., Connor, W.E.: The Prolonged Effects of a Low Cholesterol, High Carbohydrate Diet Upon the Serum Lipids in Diabetic Patients. *Diabetes* 12, 127 (1963).
48. Stunkard, A.J., Blumenthal, S.A.: Glucose Tolerance and Obesity. *Metabolism (Clin. Exp.)* 21, 599 (1972).
49. Taskinen M-R: Effect of Free Fatty Acids and Exogenous Triglycerides Upon the Action and Secretion of Insulin. Dissertation, University of Helsinki, 1969.
50. Tattersall, R.B., Fajans, S.S.: A Difference between Inheritance of Classic Juvenile Onset and Maturity Onset Type Diabetes of Young People. *Diabetes* 24, 44 (1975).
51. Tattersall, R.B., Pyke, D.A.: Diabetes in Identical Twins. *Lancet* 2, 1120 (1972).
52. Mod. nach Wahlefeld, A.W.: Triglyceride Bestimmung nach enzymatischer Verseifung. In: H.U. Bergmeyer (ed), *Methoden der enzymatischen Analyse*, 3.Auflage, Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim 1974, S. 1878.
53. Wilson, J.D., Foster, D.W.: in Williams, R.H. (eds): *Textbook of Endocrinology*, 7th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Co., p. 1018.
54. World Health Organization (WHO), Technical Report Series No. 646: Second Report Diabetes mellitus, Genf 1980.
55. York, D.A., Steinke, J., Bray, G.: Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Genetically Obese Rats. *Metabolism (Clin. Exp.)* 21, 277 (1972).
56. Zöllner, N., Gröbner, W., Berger, Chr., Wolfram, G.: Elektrophoretische Trennung der Serumlipoproteine in Agarosegel mit Albuminzusatz. *Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.* 5, 525 (1969).

Danksagung

Frau Prof. Dr. Ch. Keller und Herrn Prof. Dr. G. Wolfram danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen, die wertvollen Diskussionen und die zu jeder Zeit gewährte Unterstützung meiner Arbeit.

Allen Mitarbeitern des Stoffwechsellabors möchte ich für die angenehme und förderliche Zusammenarbeit danken.

Ferner bin ich dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für die großzügige Unterstützung außerordentlich dankbar.

LEBENS LAUF

NAME Georgios Papakonstantinou

GEBURT 7.6.1958 in Athen, als Sohn des Dr. Vassilios Papakonstantinou und dessen Ehefrau Maria geb. Ponirakis.

SCHULBESUCH 1964-1970 Grundschule
1970-1976 Gymnasium mit Abitur

STUDIUM 1976-1983 Medizinstudium an der Universität Athen.
25.3.1983 Abschluß des Studiums mit Auszeichnung und allgemeine Durchschnittsnote: "Ausgezeichnet"

FAMULATUR August 1980 im Pathologischen Institut der Universität Bonn (Prof. P. Gedigk).
August 1982 in der Gynäkologischen Abteilung der Universität Freiburg (Prof. F. J. Kaltenbach).

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT 11.11.83-4.8.84 an der zweiten Inneren Klinik der Universität Athen (Prof. S. Raptis).
Seit 1.10.84 an der Medizinischen Poliklinik der Universität München (Prof. W. Zöllner).

STIPENDIEN 1977-1978 und 1980-1981 staatliche Stipendien für die ausgezeichneten Leistungen der entsprechenden Universitätsjahren.
8.6.83-3.8.83 Sprachkurs-Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes am Goethe-Institut in Schwäbisch-Hall.
1.10.84-31.12.86 Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes für Facharztausbildung und Forschung in der Bundesrepublik Deutschland.

